

ESTUDIO ANATOMO-PATOLOGICO

Sobre las Lesiones producidas en Conejos por el Tartrato de Antimonio-Potasio (Emético), y Ensayos de Detoxificación del Emético

Es de extremo interés el estudio de los derivados del Antimonio, especialmente del Tartrato de Antimonil-potasio (Emético), en el sentido de la acción tóxica de estas sustancias sobre el organismo. A este respecto llama la atención la escasez de datos relativos a la toxicología, farmacología, y a la anatomía patológica en los procesos tóxicos determinados en el hombre o en los animales por el uso de tan importante agente terapéutico. Este hecho probablemente se debe a que los derivados del Antimonio se usan con mayor frecuencia en los países tropicales, donde son escasas las instituciones dedicadas a este género de estudios.

La propiedad terapéutica del Antimonio se conoció gracias a su efecto emetisante, y sólo en 1906 fué que Nicolle lo usó como parasitocida.

Plimmer y Thomson, Mesnil y Brimont revelaron la acción parasitocida del Antimonio sobre los Tripanosomas en 1907-1908. A partir

de esta fecha se multiplicaron las investigaciones, siendo ya hoy numerosas las combinaciones del Antimonio ensayadas con fines terapéuticos. Sin embargo, puede decirse que todavía no se ha solucionado el problema de la antimonioterapia, aunque se hayan multiplicado sus indicaciones. En algunos casos vale la pena recordar el decir de los pacientes: "Peor es el remedio que la enfermedad".

El valor terapéutico del Antimonio se ha comprobado en muchas enfermedades tropicales; pero también los inconvenientes de la antimonioterapia, sobre todo en lo que respecta a la poca tolerancia que presentan ciertos enfermos y a los accidentes inmediatos o remotos determinados por el uso del medicamento.

En Venezuela la antimonioterapia es de uso muy frecuente, pues la Leishmaniosis, Schistosomiasis Mansoni, Granuloma venereo, Enfermedad de Chagas, Enfermedades de Nicolás y Fabre, son procesos de observación frecuente y que contribuyen a diezmar nuestra población, en los cuales la terapéutica con el Antimonio es de gran valor y en algunos casos agente curativo.

Ya citamos los autores que revelaron la acción tripanocida del emético, acción comprobada "in vivo e in vitro". Más el emético no solamente posee esa acción. También se cuentan como antimoniales activos, entre otros ensayados insuficientemente, el Tartrato de Antimonil-sodio, el Tartrato de Antimonio y Litio (Plimmer y Bateman), el Tartrato de Antimonio y Etilo— muy activo según Thomson

y Cushny—, muchos derivados orgánicos, entre ellos la Fuadina que produciría pocas lesiones y sería un producto muy detoxificado (Weesse), y hasta el Antimonio Metaloide Coloidal. Aún más recientemente se han preparado cientos de derivados antimoniales del Sb. trivalente y del pentavalente, acerca de los cuales hay una buena información en el libro de W. G. Christiansen "Organic Derivatives of Antimony (1925).

Entre nosotros el Antimonial más usado es el Emético de Potasio, y lo preferimos para iniciar nuestras investigaciones.

En primer lugar nos proponemos estudiar la anatomía patológica de las lesiones tóxicas debidas al Emético, tratar de precisar la patogenia de las lesiones y en esa forma llegar a obtener una corrección en la manera de actuar el antimonio en el organismo, disminuyendo así el efecto tóxico de la droga.

El estudio anatomo-patológico lo dividimos en dos partes: a) lesiones en las intoxicaciones agudas con emético a dosis prácticamente mortal, y b) lesiones en las intoxicaciones crónicas con dosis subletales del compuesto.

Desde tiempo atrás es conocida la variabilidad en la tolerancia de los antimoniales según el animal con que se experimente. Es así como los animales pequeños: ratas, ratones, son mucho menos sensibles que los grandes: hombre, caballo. Un término medio de sensibilidad se encuentra en el conejo y por éso lo preferimos en nuestro estudio.

Para los experimentos usamos conejos de nuestra cría y algunos obtenidos en el mercado. Algunos eran portadores de coccidiosis, y, digamos de paso, en muchos animales el emético se mostró como un buen agente terapéutico contra esta afección del conejo que en estos climas causa una alta mortalidad en dichos roedores.

Por la vía subcutánea el Emético provoca extensas necrosis locales y por vía oral no puede tenerse una seguridad en la dosis exacta suministrada debido a lo incontrolable de la absorción en el tubo digestivo.

Nosotros usamos siempre la vía endovenosa y una solución de Emético al 1%, esterilizada por el vapor sin presión y revalorada químicamente después.

La dosis tóxica la estableció Wesse en Alemania. Es de 7,5 miligramos de Emético por kilo de peso de conejo y por vía subcutánea; o sea, 2,5 miligramos de Antimonio trivalente por kilo de peso. (El Emético contiene 36,5% de Antimonio trivalente).

En nuestro experimento la dosis de 10 miligramos por kilo de peso y por vía endovenosa fué suficiente para determinar la muerte del 75% de los animales con una a tres inyecciones interdiarias.

El Tartrato de Antimonil-sodio se muestra menos tóxico en lo que se refiere a la dosis por inyección, llegándose a tolerar hasta 20 miligramos por kilo de peso, como también con respecto a la cantidad total de sal inyec-

tada; pero, en cambio, las lesiones tardías son más graves y es mayor el riesgo para la vida de los animales.

*Experimentos de intoxicación aguda con
Emético de Potasio.*

Bases del Experimento:

1º)—Dosis suficiente para determinar la muerte del 75% de los animales usando la vía endovenosa y hasta tres inyecciones interdiarias. Fijamos esta dosis previos algunos experimentos de prueba en 10 miligramos por kilo de peso.

2º)—Empleo de conejos de más de un kilo de peso.

Se trataron 16 conejos, de los cuales 12 murieron espontáneamente. Los 4 restantes se dejaron vivir para apreciar las muertes tardías, en caso de ser así.

Los animales que murieron espontáneamente fueron autopsiados y se examinaron rutinariamente pulmones, bazo, hígado y riñones. No pudimos examinar el resto de los órganos por imposibilidad de orden ajeno a la investigación.

En resumen, los hallazgos macroscópicos consistieron en hemorragias extensas y difusas en los pulmones con pleuras sembradas en algunos casos de foquitos equimóticos de aspecto purpúrico y con líquido en las cavidades pleurales, muchas veces de color rojizo.

Los bazos mostraron alteración del volumen y sobre todo del color, siendo éste la mayoría de las veces gris o violáceo o purpúreo.

Los hígados y los riñones la mayor parte de las veces no mostraron lesiones macroscópicas. En algunos casos había el color típico de la degeneración grasosa en el hígado o el rojo intenso en los riñones por congestión.

La vejiga estuvo siempre distendida por orines muy turbios y fuertemente albuminosos, con numerosos cilindros epiteliales y granulados y buena proporción de glóbulos rojos y leucocitos en el sedimento.

Microscópicamente muchas vísceras mostraron graves lesiones.

Los pulmones en su mayoría estaban alterados y encontramos:

1º)—Hemorragias extensas de localización subpleural o intrapulmonar;

2º)—Necrosis de muchas células alveolares y descamación de otras en el interior de los alvéolos, junto con una considerable cantidad de plasma coagulado también en el interior de los alvéolos;

3º)—Fuerte reacción vascular, apareciendo unas veces como una vaso-constricción con reducción grande de la luz del vaso y plegamiento de la túnica elástica; y otras como una dilatación extrema de los vasos, considerable diámetro de la luz y gran cantidad de eritrocitos y leucocitos en el interior. También vimos muchas veces un exudado transparente y

coagulado en el intersticio del tejido conjuntivo perivascular;

4º)—Focos de condensación del parenquima pulmonar con muestras netas de una inflamación de tipo productivo con células epitelioideas y mucho infiltrado inflamatorio, y raras veces hasta foquitos de aspecto tuberculoide, frecuentemente alrededor de los vasos.

En los hígados encontramos:

1º)—Congestión, a veces intensa;

2º)—Necrosis de las células hepáticas, y en raros casos gran destrucción del parenquima con extensas necrosis de la zona media y degeneración de las células en corpúsculos acidófilos sin estructura, semejantes a los que se ven en la fiebre amarilla del hombre. (Degeneración de Councilmann).

3º)—Aumento de la cantidad de grasa, especialmente en el centro de los lobulillos;

4º)—Multiplicación del tejido conjuntivo, dando el aspecto de una cirrosis incipiente;

5º)—En algunos hígados encontramos muy pocas lesiones, y no podemos decir que las lesiones hepáticas son ni constantes ni las más graves en la intoxicación del conejo por el Emético;

Los riñones mostraron relativamente pocas lesiones:

1º)—Congestión, más aparente en los vasos de la medular que en la cortical;

2º)—Lesiones tóxicas en los glomérulos, consistentes en exudado intracapsular con al-

gunos leucocitos y acúmulo de eritrocitos en las asas capilares;

3º)—Lesiones en los tubos, verdadera nefrosis, con degeneración brutal de las células del tubuli-contorti y aumento del contenido graso;

Es de advertir que en muchos animales no se encontraron mayores lesiones y que por lo tanto la reacción renal es incostante y de poca monta en la mayoría de los animales tratados.

Los bazos presentaron siempre alteraciones. Las lesiones fueron:

1º)—Disminución de las células de los folículos de Malpighio por necrosis de muchas de las células de los centros germinativos y muerte de los elementos linfoides periféricos del folículo;

2º)—Aumento muy considerable del espesor de la pulpa, no sólo de manera relativa por disminución de los folículos, sino también por multiplicación de las células de los cordones y distensión congestiva de los senos pulpares. En algunos cortes el órgano era completamente irreconocible, dando el aspecto de una masa necrótica ingurgitada con glóbulos rojos.

3º)—Los vasos esplénicos mostraron reacción semejante a la de los vasos pulmonares antes indicada.

El bazo en nuestro experimento nos da la impresión de ser la víscera que con más constancia muestra las lesiones, y quizás las más graves.

Conejos tratados con Eméticos (sal potásica).

Dosis: 10 miligramos por Kg. de peso.

Vía endovenosa.

Conejo Número	Peso Kgs.	Número Inyec.	Muerte	Lesiones más importantes
1.	1,28	1	exp.	<i>Pulmones:</i> Fuertemente congestionados con hemorragias difusas subcorticales. Vasos dilatados y llenos de sangre. <i>Bazo:</i> Engrosamiento de la pulpa por aumento de las células de los cordones. Congestión intensa. Algunas células necróticas. En los folículos disminución de las células foliculares. <i>Hígado:</i> Congestión. <i>Riñones:</i> Congestión.
2.	1,48	1	exp.	<i>Pulmones:</i> Hemorragias intersticiales. <i>Bazo:</i> igual al anterior. <i>Hígado:</i> s.l.a. <i>Riñones:</i> S.L.A.

3.	1,50	1	exp.	<p><i>Pulmones:</i> Congestión intensa. Exudado trasparente coagulado en los alvéolos. Vasos muy dilatados.</p> <p><i>Bazo:</i> igual al anterior.</p> <p><i>Riñones:</i> s. l. a.</p> <p><i>Hígado:</i> Necrosis de algunas células. Aumento del tejido conjuntivo peri-portal. Cirrosis.</p>
4.	1,50	1	exp.	<p><i>Pulmones:</i> Muy congestionados.</p> <p><i>Bazos</i> Muy congestionado.</p> <p><i>Hígado:</i> Necrosis salpicadas de las células hepáticas. Infiltraciones de células redondas en pequeños focos.</p> <p><i>Riñones:</i> S.L.A.</p>
5.	2,24	3	exp.	<p><i>Pulmoness</i> Hemorragias difusas en los alvéolos. Fuerte vaso destilación.</p> <p><i>Bazo:</i> Congestión y necrosis.</p>

				<i>Hígado:</i> Congestión y muchas necrosis difusas.
				<i>Riñones:</i> Intensamente congestionados.
6.	2,40	1	exp.	<i>Pulmones:</i> Congestionados.
				<i>Bazo:</i> Congestión.
				<i>Hígado:</i> Muchas células necróticas.
				<i>Riñones:</i> Congestionados.
7.	1,58	3	exp.	<i>Pulmones:</i> Dilatación grande de los vasos.
				Hemorragias difusas y exudado fibrinoso en los alvéolos.
				<i>Bazo:</i> Muy congestionado.
				<i>Hígado:</i> Muy congestionado.
				<i>Riñones:</i> Muy congestionados.
8.	2,20	3	exp.	<i>Pulmones:</i> Mucha congestión y exudado en los alvéolos.
				<i>Hígados:</i> Necrosis difusas. Congestión intensa.
				<i>Bazo:</i> Disminución de las células de los folículos. Congestión.
				<i>Riñones:</i> S.L.A.

9.	1,25	2	exp.	<p><i>Pulmones:</i> Congestión. <i>Bazo:</i> Disminución de las células de los folículos. <i>Hígado:</i> Grandes necrosis y congestión intensa. <i>Riñones:</i> Congestionados.</p>
10.	1,20	1	exp.	<p><i>Pulmones:</i> Hemorragias difusas. Exudado en los alvéolos. <i>Bazo:</i> Gran disminución del tamaño en los folículos por necrosis de muchas células. Congestión de la pulpa. <i>Hígado:</i> Congestión intensa. Coccidiosis. <i>Riñones:</i> Nefrosis. Tubos con epitelio degenerado. Muchos cilindros granulosos en los tubos. Glomérulos congestionados. Necrosis y calcificación.</p>
11.	1,20	1	exp.	<p><i>Pulmones:</i> Abundante exudado albuminoso transparente en los alvéolos.</p>

				Vasos muy dilatados. Congestión intensa. <i>Bazo</i> : igual al anterior <i>Higado</i> : Extensas necrosis. Infiltración periportal de células redondas. Aumento del tejido conjuntivo perilobilillar. Cirrosis incipiente.
12	2,20	2	exp.	<i>Pulmones</i> : Congestión intensa y hemorragias difusas en el parenquima. <i>Bazo</i> : Congestión intensa. Aumento del espesor de los cordones pulpares. Disminución del volumen de los corpúsculos de Malpighio por necrosis de muchas células. <i>Higado</i> : Cirrosis incipiente. Infiltración de células redondas en los espacios periportales. Necrosis celulares. <i>Riñones</i> : Congestión intensa.
13.	1,55	3	Vive	No autopsiado.

14.	1,55	3	Vive	No autopsiado.
15.	1,30	4	Vive	No autopsiado.
16.	1,30	3	Vive	No autopsiado.

NOTA:—Exp.: Muerte espontánea del animal.

S.L.A.: Sin lesiones aparentes.

Los animales que resistieron más de tres inyecciones no se autopsiaron y quedaron en observación.

Resumen relativo a la mortalidad en la experiencia anterior:

Animales tratados: 16.

Muertos espontán. 12, o sea 75%.

Antecedentes en la literatura.

Aunque en verdad es muy limitada la literatura que hemos podido consultar debido a que en Venezuela no existe hasta la fecha una biblioteca médica de consulta, y a que en la actualidad son casi imposibles las comunicaciones de esta índole con el exterior, señalamos lo siguiente:

Brahmachari encontró las siguientes lesiones patológicas en ratas y acures intoxicados con Emético: Hemorragias pulmonares. Destrucción y hemorragias en los riñones. Degeneración e infiltraciones en el hígado. Destrucción de la pulpa del bazo y lesiones en la hipófisis y en las paratiroides.

Weesse encontró después de la aplicación por tres veces sucesivas de 10 miligramos por kilo de peso de Emético en el conejo y por vía subcutánea: "Pérdida completa de la estructura del hígado; casi todo el parenquima estaba degenerado en alto grado, los nucleos con alteración patológica y en algunas zonas desaparición completa de los nucleos; otras partes del hígado se mostraron completamente necróticas. Las alteraciones renales eran insignificantes después de tres inyecciones de 13 miligramos de Emético por Kg., consistiendo en degeneraciones en algunos glomérulos o aparición de masas amorfas en la luz de los tubos con muy poca cantidad de albúmina en los orinas".

Evidentemente, las lesiones encontradas por Weese en el hígado fueron mucho mayores que las observadas por nosotros. No obstante, aunque él usó una vía distinta (subcutánea) para la aplicación del tóxico, nosotros creemos que la diferencia estriba en una mayor sensibilidad de la cepa de animales usada por el autor alemán.

De los hechos conocidos en la literatura y de nuestro experimento podemos concluir que la acción letal del Emético se debe, entre otros factores, a éstos como principales:

1º)—Una acción tóxica sobre el tejido nervioso.

2º)—Una acción vasculotropa (factor nervioso y también irritante local).

3º)—Una acción citotóxica manifiesta en las células del hígado, bazo y riñones.

Experimentos de intoxicación crónica con Emético de Potasio.

Tomamos como base de este experimento las siguientes condiciones:

1º)—Sobrevida de los animales administrando el Emético por la vía endovenosa tres veces en la semana;

2º)—Dosis total suministrada a los animales: 12 inyecciones;

3º)—Dosis por inyección: las cantidades de dos, tres y siete miligramos por kilo de peso;

4º)—Conejos de más de un kilo de peso.

Usamos nueve conejos, la mayor parte de nuestra propia cría. Todos los animales fueron sacrificados y autopsiados.

Nos pareció de interés en este caso variar la manera de sacrificar los animales con el fin de controlar si las lesiones pulmonares no tenían conexión con la manera de matar los conejos. Nos valimos con ese fin de éter, gas del alumbrado, golpe bulbar e inyección intraperitoneal de Acido Cianhídrico. No observamos diferencias variando el procedimiento de sacrificio.

En la autopsia vimos muy pocas lesiones macroscópicas. Algunas hemorragias puntiformes en los pulmones y un poco de aumento de volumen en el bazo.

Microscópicamente observamos congestión y escasas hemorragias en los pulmones; en el hígado algunas células necróticas de trecho en trecho y aumento moderado del contenido de grasa. En los riñones apenas un poco de congestión en los glomérulos.

Sí nos llamó la atención el aumento considerable de la celularidad del bazo, especialmente el crecido número de células jóvenes en los folículos de Malpighio, lo que hace que éstos muestren un volumen mayor que el que normalmente tienen.

Parece, pues, que el Emético, a pequeñas dosis, tiene un efecto estimulante en la linfopoesis, o que debido al uso continuado de la sal se produzcan fenómenos de multiplicación de tipo regenerativo.

*Conejos tratados con Emético (Sal Potásica) a
dosis no letales de 2 a 7 miligramos
por Kg. de peso*

Conejo Número	Peso Kgs.	Dosis por inyec. mligs.	Número inyec.	Muerte	Lesiones
1	1,50	7	7	sacrif.	<p>Pulmones: En muchos cortes S. L. A.; en otros vasos con paredes muy gruesas y luces muy estrechas.</p> <p>Bazo: Aumento del volumen de los folículos los que muestran gran celularidad.</p> <p>Hígado: S. L. A.</p> <p>Riñones: Congestionados.</p>
2	1,50	7	7	sacrif.	<p>Pulmones: S. L. A.</p> <p>Bazo: Igual al anterior.</p>

3	1,50	12	3	sacrf.	<p><i>Hígado:</i> Poco congestionado. <i>Riñones:</i> S. L. A. <i>Pulmones:</i> Foquitos de tejido de granulaciones subcorticales y peribronquiales. <i>Bazo:</i> Nodulitos de aspecto tuberculoide pero sin células gigantes. <i>Riñones:</i> S. L. A. <i>Hígado:</i> Coccidiosis.</p>
4	1,50	12	3	sacrf.	<p><i>Pulmones:</i> Congestión y edema. <i>Bazo:</i> S. L. A. <i>Hígado:</i> S. L. A. <i>Riñones:</i> Congestión intensa.</p>
5	1,50	12	3	sacrf.	<p><i>Pulmone:</i> S. L. A. <i>Bazo:</i> S. L. A. <i>Riñones:</i> S. L. A. <i>Hígado:</i> S. L. A.</p>
6	1,50	12	3	sacrf.	<p><i>Pulmone:</i> S. L. A. <i>Bazo:</i> S. L. A.</p>

7 1,60 12 2 sacrf.

Hígado: S. L. A.

Riñones: S. L. A.

Pulmones: Congestionados.

Hígado: Foquitos de infiltrado peri portal.

Bazo: Foliculos muy celulares.

Riñones: S. L. A.

8 1,20 12 2 sacrf.

Pulmones: S. L. A.

Hígado: Igual al anterior.

Bazo: S. L. A.

Riñones: S. L. A.

9 1,30 12 2 sacrf.

Pulmones: S. L. A.

Bazo: Congestión.

Hígado: S. L. A.

Riñones: S. L. A.

Conejos tratados con Emético (Sal Sódica)

Dosis: 10 miligramos por Kg. de peso (Via endovenosa)

Conejo Número	Peso Kgs.	Número inyecc.	Muerte	Lesiones
1	1,60	3	sacrif.	<i>Pulmones:</i> Congestión. Exudado. <i>Hígado:</i> Necrosis. <i>Bazo:</i> Congestión y Necrosis. <i>Riñones:</i> Congestión y Necrosis del epitelio de los tubos.
2	1,70	3	exp.	<i>Pulmones:</i> Bronconeumonía. <i>Bazo:</i> Extensa necrosis de la pulpa. <i>Hígado:</i> Degeneración grásosa y necrosis difusa. <i>Riñones:</i> Necrosis de muchas asas de Henle.
3	1,50	3	exp.	<i>Pulmones:</i> Hemorragias difusas. Gran congestión.

Bazo: Congestión intensa. Necrosis de muchos folículos.

Hígado: Destrucción casi completa del parenquima. Grupos de células calcificadas dentro de un parenquima completamente necrótico.

Riñones: Necrosis de los tubos contorneados. Faltan los núcleos de muchas asas glomerulares.

4 1,50 5 exp. *Pulmones:* Hemorragias extensas. Vasos muy dilatados y llenos de sangre. Focos de condensación pulmonar por multiplicación de las células.

Bazo: Congestión pulpar muy intensa. Reducción considerable del tamaño de los folículos.

Hígado: Necrosis de la zona media de los lobulillos. Degeneración grasosa en el cen-

5

1,50

9

sacrf.

tro. Muchas células han perdido su núcleo y en su lugar quedan corpúsculos hialinos oxifilos. Necrosis celulares aisladas y salteadas en las zonas central y periférica de los lobulillos (Imagen muy parecida a la del hígado de la fiebre amarilla humana).

Riñones: Congestión y necrosis.

Pulmones: S. L. A.

Bazo: Folículos pequeños y con pocas células. Espesamiento de los cordones.

Hígado: S. L. A.

Riñones: Congestionados.

Los experimentos con la sal sódica del emético los desechamos, pues si bien los animales toleran más cantidad en total del medicamento, a la larga las lesiones producidas en los animales son más graves y la mortalidad muy alta.

Patogenia de las lesiones.—

Ya habíamos señalado tres mecanismos principales en la explicación de las lesiones determinadas por el Emético:

- 1º) Acción sobre el sistema nervioso;
- 2º) Acción local sobre los vasos;
- 3º) Acción citotóxica sobre las células de ciertos parenquimas.

La acción sobre el sistema nervioso es conocida desde hace tiempo, y, según Manquat, el Emético produciría una parálisis tóxica de los centros vasomotores.

El efecto vomitivo sirvió para demostrar de manera efectiva el mecanismo de acción nerviosa en la producción del fenómeno, y Magendie provocaba el vómito en animales cuyo estómago había sido reemplazado por una vejiga después de aplicar el Emético en dosis suficiente. Por otra parte, Gianuzzi no podía desarrollar el efecto vomitivo con Emético en animales en que se había seccionado la médula cervical.

Comparando la acción emetizante del Emético en animales usando distintas vías de

aplicación, se comprobó que el uso oral provocaba el vómito con menores dosis que cuando se administraba el Emético por vía inyectada. También se pudo poner en evidencia el Emético en las materias vomitadas, aunque el Emético se usara por vía inyectable; quedando en claro la eliminación por vía gástrica y la acción local sobre las terminaciones nerviosas del estómago de origen vagal.

Así se llegó a la conclusión de que el Emético actúa produciendo el vómito, sobre todo por la acción de la sustancia sobre las terminaciones del nervio vago en el estómago y por el reflejo consecuencial (Manquat).

De semejante modo se comprende la irregularidad respiratoria y la alteración del ritmo circulatorio que tendrían como causa un reflejo de punto de partida vagal, sin desestimar la participación de los centros nerviosos en el desarrollo del fenómeno.

Las secreciones se encuentran notablemente aumentadas después de la administración del Emético, y comprenderían las brónquicas, salivares, pancreática, hepática y gastro-intestinal.

Experiencias de orden químico han demostrado que el Emético una vez absorbido se elimina en parte y en parte se acumula.

Después de aplicaciones continuadas de Emético el examen analítico revela mayor cantidad en el bazo y en el hígado, viniendo a ser estos órganos verdaderos depósitos de Emético en el organismo.

Desde el punto de vista de la acción del Emético sobre el aparato circulatorio en general, se admite que debilita la actividad del corazón, acelerando el pulso en el momento de los vómitos y retardándolo después.

En lo que respecta a la acción sobre el sistema nervioso en general, a dosis pequeñas provoca astenia y aumento de la actividad de las glándulas secretoras por excitación de los nervios exitosecretorios. A dosis alta puede provocar el colapso. A dosis tóxica "parálisis de los centros cerebroespinales y extinción completa de la actividad refleja". (Manquat).

Con estos datos se puede comprender mejor la constitución de las lesiones anatomo-patológicas en los animales de nuestro experimento.

La explicación de los trastornos vasculares que desde el primer momento nos llamó la atención es de la mayor importancia y reside en la acción conjunta de varios factores, hecho que explica a la vez la variabilidad del efecto producido en algunos casos. Distinguimos los siguientes factores:

- 1º) Acción irritante de carácter local, manifestándose por un efecto violento vaso-motor;
- 2º) Efecto que podríamos llamar "de dilución", ligado naturalmente al anterior y variable con la concentración de la solución que se emplee.

Este efecto de dilución va ligado igualmente a la velocidad de la circulación en el

animal, pues es evidente que mientras mayor sea la velocidad, más rápidamente se difundirá el Emético en el aparato circulatoria, aminorándose por dilución el efecto irritante, en los vasos.

Produciendo el Emético una parálisis vaso motora, a la vez que dilata los vasos (por

parálisis) hace más lenta la circulación, aminorándose la repartición del tóxico.

Prueba del "efecto de dilución".

Conejos inyectados con dosis tóxica de 10 miligramos por kilo pero con solución al 1|250 en vez de solución al 1% de Emético (Sal Potásica).

Conejo Número	cc. Emet. 1 250 dosis	Número Dosis	Peso Kgs.	Lesiones	Muerte
1	4,8	4	1,93	Sin importancia.	No
2	4,2	4	1,67	" "	No
3	4,25	4	1,15	" "	No
4	5,15	4	2,06	" "	No

Como se ve de lo anteriormente expuesto, la dosis de 10 miligramos de Emético por kilo de peso y por vía endovenosa, usando una concentración de Emético para inyectar de 1 gr. para 250 cc. de solución, permite sobrevivir a los animales y disminuye considerablemente las lesiones.

Como control de este experimento inyectamos con el mismo Emético otros cuatro animales, pero usando la dosis de 10 miligramos por kilo y en solución al 1% como antes y la mortalidad fué de 75%, como en las primeras series de control, así:

Conejo Número	cc. Emet. 1% dosis	Número Dosis	Peso Kgs.	Lesiones	Muerte
1	1,65	2	1,65	Semejantes a las series anteriores	Exp.
2	1,7	4	1,7	id.	Sacrif.
3	1,9	2	1,9	id.	Exp.
4	1,8	2	1,8	id.	Exp.

De cuatro conejos inyectados con 10 miligramos de Emético por kilo de peso murieron tres, o sea el 75%, es decir, el mismo porcentaje que obtuvimos anteriormente.

La acción irritante producida por el Emético en los vasos y la reacción vascular consecucional explica fácilmente las lesiones encontradas en los pulmones de los animales de nuestro experimento. Sólo queda por aclarar la variabilidad de estas mismas lesiones, hecho que interpretamos así: la modalidad de reacción vascular, sea vaso dilatadora o vaso constrictora, está supeditada a la cantidad de substancia tóxica que se pone en contacto con los vasos. Si la dosis es poca, la reacción es de vaso constricción por excitación de los vaso-constrictores; si la dosis es mayor, o llega a ser tóxica, se pasa por estados de vasodilatación hasta la distensión paralítica de los vasos.

Vimos en nuestros animales fenómenos semejantes, desde la reducción considerable de la luz de las arteriolas con pared muy gruesa y membrana elástica muy plegada, hasta la dilatación extrema de las arteriolas con luz muy ancha y pared muy delgada.

En otros animales este tipo de reacción fué de poca magnitud, lo que no debe extrañar si se toma en cuenta la variación en la susceptibilidad individual de cada animal y en su capacidad de reacción.

En lo que respecta a las lesiones pulmonares consistieron, además, en fenómenos exudativos y en raras ocasiones productivos, hasta la constitución de estructuras tuberculoides.

Las lesiones exudativas se explican fácilmente como consecuencia de la irritación y de los fenómenos vasculares. Además, el Emético de por sí aumenta las secreciones, en especial la bronquial, pudiendo ésta refluir hasta los alvéolos en la inspiración.

En cuanto a las estructuras productivas pueden ser debidas a fenómenos de reparación, o quizás, a otras causas independientes de la cuestión que nos ocupa y anteriores al experimento.

Las lesiones esplénicas son de gran interés y se explican por una acción citotóxica del Emético sobre las células de los folículos, dejando a un lado los trastornos puramente de orden vascular.

Proseguiremos en breve un estudio que comprenda el aspecto tóxico sobre el sistema hematopoiético, comprendiendo la médula ósea y la sangre por el momento no queremos detenernos en mayores consideraciones.

Las lesiones en el hígado y los riñones son el resultado del efecto tóxico sobre las células parenquimatosas que forman estas vísceras.

En el hígado se observan desde simples necrosis salteadas de las células hasta necrosis extensas, sobre todo de la zona media de los lobulillos, con producción de elementos esféricos acidófilos y desprovistos de estructura como los que se ven en la fiebre amarilla, conocidos con el nombre de cuerpos de Councilman.

Este detalle nos parece que no es de escaso interés, ya que en hígados humanos he vis-

to en una ocasión un aspecto muy semejante al de la fiebre amarilla en un caso de intoxicación con un derivado del antimonio. (Marca comercial).

En algunos conejos vimos procesos cirróticos incipientes, que no creemos espontáneos (es rara en nuestra cría la cirrosis) y que interpretamos como proceso de reparación conjunta.

La degeneración grasosa fué frecuente y traduce una lesión tóxica de la célula hepática.

Los riñones mostraron en algunos casos imagen de nefrosis que se debe a una lesión tóxica determinada por el Emérico. Las lesiones renales variaron entre amplios límites en nuestros animales y fueron mucho más intensas en los conejos tratados con Tartrato de Antimonilsodio.

Tenemos la impresión que las lesiones renales no se constituyen sino después que han sido fuertemente lesionados el bazo y el hígado. Este hecho se explicaría porque en ese caso el bazo y el hígado acumulan menos el tóxico y pasa mayor cantidad por los riñones. Anotamos el hecho simplemente como impresión, pues el número de animales tratados no nos permite sacar conclusión precisa.

El propósito fundamental que nos guió en estas investigaciones fué tratar de estudiar la patogenia de las intoxicaciones agudas y crónicas por el Emético, con el fin de buscar otras sustancias de efecto antagónico que pu-

dieran asociarse al Emético, disminuyendo su acción tóxica.

Los trastornos vasculares de base vasomotora y la innegable acción sobre el sistema vagal fueron los que nos llevaron a asociar la Atropina al Emético.

Un breve resumen acerca de la farmacodinamia de la Atropina nos permitirá poner de manifiesto la acción antagonica no señalada hasta ahora entre ambos agentes terapéuticos.

La Atropina, alcaloide de la Belladona, se absorbe con facilidad y se elimina prontamente por los riñones. El conejo tolera dosis considerables de Belladona y puede inclusive alimentarse con sus hojas durante semanas sin mostrar accidentes. Es, pues, relativamente poco sensible al efecto del alcaloide. Los carnívoros son mucho más sensibles. El hombre puede tolerar 2 miligramos sin accidentes, considerándose la dosis de 5 miligramos como capaz de producir accidentes graves. A igualdad de dosis en los animales no se observan los mismos resultados, y hay que admitir una sensibilidad individual para cada animal.

La Atropina ejerce una "acción sedante sobre los orígenes periféricos de los nervios sensibles" (Manquat); "y paraliza las fibras sensitivas de los nervios vagos en los pulmones, como también las extremidades cardiacas de los neumogástricos". A dosis pequeña la Atropina excita las fibras lisas, y a medida que se aumenta la dosis se obtiene al fin una pará-

lisis de dichas fibras. Sobre la médula ejerce una acción paralizante de la excitación refleja.

La Belladona y la Atropina se oponen a la acción de los vomitivos porque ejercen una acción sedante sobre las extremidades de las fibras centripetas de los nervios vagos haciendo obstáculo al reflejo consecuencial.

La Atropina actúa sobre el aparato circulatorio aumentando el ritmo cardíaco por supresión del freno vagal y elevando la presión sanguínea por un efecto vasoconstrictor sobre las arteriolas periféricas. También acelera la circulación. El efecto varía según la dosis, llegando en los estados de intoxicación a una caída de la tensión arterial y a un paro del corazón en diástole por parálisis de los ganglios automotores del corazón.

Sobre la respiración también ejerce su acción y se considera la Atropina como un tónico respiratorio que actúa por excitación del centro respiratorio en la médula oblongada; excitación que podría transformarse en parálisis respiratoria si la dosis es suficientemente alta.

La Atropina disminuye las secreciones urinaria, salivar y sudoral, siendo aún discutida la disminución de la secreción gástrica. La secreción biliar y nancreática muestran igualmente una disminución.

En resumen:

Disminuye las secreciones;

Deprime o paraliza la actividad de los vagos;

Estimula el simpático, al menos temporalmente;

Contrae los vasos y acelera la circulación;

Tonifica la respiración.

En presencia de un cierto grado de antagonismo entre la Atropina y el Emético, planeamos un experimento con el fin de observar si podíamos disminuir la mortalidad de los conejos usando simultáneamente el Emético y la Atropina.

Bases del experimento

Tratar conejos de más de un kilo de peso, con Emético (Sal Potásica) a dosis tóxica de 10 miligramos por kilo, mezclando en el momento del uso la solución de Emético con las siguientes cantidades de Atropina: 0.05 (dos animales); 0,1 (un animal); 0,2 (un animal) 0,3 (siete animales) miligramos repitiendo las inyecciones hasta tres veces interdiarias.

El resultado del experimento fué el siguiente:

De los animales tratados con más de 0,2 mlgs. de Atropina no se murió ninguno, en contraposición con los tratados con la misma dosis de Emético sólo, de los cuales, como lo indicamos atrás, murieron el 75%. Véase la Tabla adjunta. Dosis menores de Atropina no produjeron efecto.

Mortalidad en Conejos inyectados con 10 miligramos por kilo de peso de Emético Sal Potásica y simultáneamente con la dosis indicada de Sulfato de Atropina.

Conejo Número	Peso Kgs.	Número Inyecc.	Atropina Mgs Kg.	Muerte
1	2,45	2	0.05	Expontánea
2	1,85	2	0.05	Expontánea
3	1.00	1	0.10	Expontánea
4	1,60	2	0.20	No murió
5	1,35	3	0.30	No murió
6	1,50	3	0.30	No murió
7	1,50	3	0.30	No murió
8	1,50	3	0.30	No murió
9	1,50	2	0.30	No murió
10	1,35	2	0.30	No murió (*)
11	1,40	2	0.30	No murió (*)

Los conejos marcados (*) fueron sacrificados después para estudio anatomopatológico.

Mortalidad en Conejos tratados con Emético solo a dosis tóxica de 10 Mlgs. Kgs. . . .75%

Mortalidad en Conejos tratados con Emético y Sulfato de Atropina a la dosis de más de 0,2 mgs. kilo 0

Lesiones anatomopatológicas en conejos tratados con Emético a dosis tóxica de 10 milg. Kilo más Sulfato de Atropina a dosis menores de 0,2 miligramos por Kilo de peso.

Los Conejos números 1, 2 y 3, que murieron expontáneamente, fueron autopsiados y estudiados microscópicamente el Hígado, Bazo, Pulmones y Riñones. Los resultados de estas in-

vestigaciones fueron enteramente superponibles a los obtenidos en animales tratados por Emético solo y no los detallamos para no alargar inútilmente esta exposición. A dosis inferiores a 0,2 miligramos por kilo de peso el Sulfato de Atropina no ejerce ninguna acción antagónica sobre el Emético.

Los Conejos números 5, 10 y 11 fueron sacrificados días después y examinados cuidadosamente los resultados son los siguientes:

Conejo 5: Pulmones: congestionados y con hemorragias apenas puntiformes y muy escasas

Bazo: Congestionado con folículos muy celulares;

Riñones: Congestionados;

Hígado: Sin lesiones aparentes.

Conejo 10: Pulmones: con un solo foquito muy pequeño hemorrágico. Al corte, congestión de los vasos;

Bazo: Sin lesiones aparentes;

Riñones: Sin lesiones aparentes;

Hígado: Necrosis de algunas células y degeneración grasosa, sobre todo central en los lobulillos.

Conejo 11: Pulmones: Congestión intensa;

Bazo: Sin lesiones aparentes;

Riñones: Sin lesiones aparentes;

Hígado: Necrosis y congestión.

En resumen. A dosis insuficientes la Atropina no produce efecto. A dosis suficiente el Sulfato de Atropina modera considerablemen-

te la reacción vascular y casi impide la producción de hemorragias en los pulmones, notándose, además, lesiones de menos intensidad en los otros órganos.

Desde el punto de vista práctico nos pareció de mucha importancia saber si el Sulfato de Atropina reduce también las manifestaciones tóxicas del Emético a dosis subletales. Con ese fin verificamos un nuevo experimento en siete animales a los cuales se les dió Emético en cantidad de dos miligramos por Kg. junto con 0.2 mlgs. de Sulfato de Atropina, repitiendo las inyecciones hasta completar 12 y dando una interdiaria.

De estos animales no murió ninguno y todos fueron sacrificados. Los resultados fueron variables y muy difícil de sacar conclusiones.

Siendo las lesiones en su mayor parte de tipo congestivo solamente y como lo que interesaba era la comparación con las otras series de control, las marcamos arbitrariamente por el sistema de cruces, distinguiendo con ($\div \div \div$) las muy intensas, y de aquí gradualmente descendiendo el número de cruces hasta llegar al (—) para marcar la ausencia de lesiones aparentes.

Insisto en que interviene demasiado el factor personal y que no debe por el momento sacarse conclusiones de este experimento, aunque tengo la impresión de que actúa de modo favorable la Atropina disminuyendo los fenómenos vasculares y provocando en las vísceras menos lesiones.

Conejo Número	Peso Kgs.	Número Inyec.	Mgs. Emé- tico-Kg.	Migs. Atrop. Kilo	Pulmón	Bazo	Higad.	Riñon.
1	1,50	12	2	0,2	≠	—	—	—
2	1,50	12	2	0,2	+++	+++	≠	+
3	1,50	12	2	0,2	—	+	—	—
4	1,40	12	2	0,2	—	—	—	—
5	1,40	12	2	0,2	—	—	≠	+
6	1,30	12	2	0,2	+	—	—	—
7	1,00	12	2	0,2	+	—	—	+++

Weese en estudios sobre la presión sanguínea después de inyecciones de tártaro emético y otros antimoniales ha encontrado que se manifiesta una franca disminución de la presión y una bradycardia. Ambos efectos se podían suprimir con atropina y se consideraron como efecto de los iones potásicos. Este autor no pudo observar la reducción del efecto letal de emético por la asociación con atropina. (Usó dosis muy bajas de atropina).

Aclarando el efecto "detoxificante" ejercido por la Atropina, quisimos probar si ese efecto era propio de la Atropina, o lo compartían otras sustancias vasoactivas. En especial nos interesó mucho la acción que produciría la Adrenalina, sustancia ésta que se usa habitualmente como recurso de urgencia en los casos en que una inyección de Emético en el hombre provoca síntomas inmediatos de intolerancia, como tos, sensación de angustia, o uno cualquiera de los fenómenos que observan tanto los que están habituado a ejecutar la eméticoterapia.

Experimento con Emético y Adrenalina.

En una prueba de control comprobamos que tratando al Conejo con Adrenalina en dosis de 0,1 cc. de la solución al 1x1.000 por vía endovenosa, los animales no presentan lesiones viscerales y sobreviven indefinidamente.

Entonces tratamos dos conejos con 10 miligramos de Emético por Kg. peso, mezclado con 0,1 cc. de solución oficial de Adrenalina al milésimo por vía endovenosa.

El primer animal murió espontáneamente poco tiempo después de la primera inyección y en la autopsia vimos lesiones *excepcionalmente intensas*. Los pulmones de este animal tenían hemorragias de una magnitud que nunca antes habíamos visto en ningún animal. Las congestiones viscerales y las lesiones del Hígado eran realmente enormes.

El segundo animal no murió espontáneamente y lo sacrificamos después del segundo día encontrando enormes lesiones pulmonares, hemáticas esplénicas y renales. Evidentemente en este animal se produjeron grandes hemorragias en los pulmones debido a la gran cantidad de hemosiderina existente en las regiones subpleurales.

Otro animal que inyectamos de modo semejante murió a los pocos minutos con convulsiones y dejando salir espuma sanguinolenta por la boca.

En resumen, *la Adrenalina aumenta la toxicidad del Emético* y en las condiciones de nuestro experimento determina el máximo de lesiones que hemos visto.

Es de interés señalar que Chapra pudo demostrar un aumento del contenido de adrenalina en las glándulas suprarrenales producido por acción del emético.

Experimento con Emético y Acecolina.

En una prueba de control previa comprobamos que 10 miligramos de Acecolina por vía intramuscular es una dosis compatible con la

sobrevida de los conejos, y que, además no provoca lesiones.

En el experimento usamos seis conejos a los cuales se les dió una dosis de Acecolina de 10 mgs. kilo intramuscular y en seguida 10 miligramos de Emético por vía intravenosa.

De estos animales tres murieron espontáneamente.

El número de animales tratados nos parece escaso para deducir con seguridad una reducción de la mortalidad.

Algunos de los animales que inyectamos con dosis tóxicas de Emético puro murieron al cabo de pocos minutos, es decir, antes que hubiera tiempo suficiente para que se constituyeran lesiones degenerativas importantes. Esa circunstancia nos hizo pensar en que la muerte se produjo por el mecanismo del Schock.

Quisimos ver el efecto de las soluciones hipertónicas y disolvimos el Emético en soluciones hipertónicas, variando el agente químico que elevaba la concentración de la solución. Usamos: Cloruro de Sodio 20%; Glucosa 30%, e Inositol 30%.

Tratamos 14 animales, de los cuales murieron espontáneamente 7, es decir, el 50%, obteniéndose así una reducción insignificante de la mortalidad, ya que esta fué de 75% en los controles, sobre todo si se compara con la reducción de la mortalidad que se obtiene mezclando el Emético con Atropina.

Más interesante fué el resultado de los axámenes anatómo-patológicos en esta serie, pues obtuvimos varias veces lesiones muy graves en las vísceras, y en el hígado en muchas ocasiones una multiplicación de los canaliculos biliares, apareciendo éstos en los cortes como adenomas canaliculares.

Es cierto que en nuestra cría observamos con frecuencia la coccidiosis y que esta enfermedad produce adenoma de los canaliculos biliares en el hígado del conejo. Pero en los animales de esta serie no pudimos comprobar las coccidias en los cortes, ni tampoco observamos esta lesión en las series de control, ni en los otros experimentos anteriores, no siendo probable que se deba esa imagen a una casualidad de haber usado conejos infectados, en la actualidad sin parásitos por el efecto curativo que ejerce el Emético sobre esta enfermedad.

R E S U M E N

1)—Se ha realizado un trabajo experimental en conejos sobre la toxicología del emético (sal potásica) en el cual se han usado 88 animales.

2)—La dosis letal para 75% de los animales tratados 3 veces por vía endovenosa y en solución al 1% de emético se estableció en 10 mgs. por kilo de animal.

3)—Esta misma dosis de 10 mgs. kg. no fué suficiente para matar ningún animal cuando se usó una solución al 1/250 en vez de la solución tal 1% de emético y la misma vía.

4)—Tampoco fué letal para los conejos la dosis de 10 mgs/Kg. de emético cuando se asoció al Sulfato de Atropina siempre que la dosis de este alcaloide fuése superior a 0,2 miligramos por kg. de peso de conejo.

5)—La acecolina no tuvo el mismo efecto que la atropina.

6)—La adrenalina elevó la toxicidad del emético.

7)—Las lesiones encontradas en las intoxicaciones agudas con emético a dosis letal para el 75% de los animales fueron graves, y predominaron en los pulmones en el bazo y en el hígado. Menos lesiones hubo en los riñones.

8)—Resaltamos una acción antagónica fisiológica entre el emético y el sulfato de atropina.

SUMMARY

The LD for rabbits of antimony and potassium tartrate injected intravenously in 1% solution for 75% of the animals has been found to be 10 mgr/kg body weight, if the injection is repeated 3 times.

Using a solution of 0.25% the same amount of the salt did not kill any of 4 injected rabbits.

Neither was this amount lethal for 8 rabbits injected simultaneously with at least 0.2 mg/kg of atropine sulfate.

Acecoline showed not the same detoxicating action on tartar emetic poisoning Adrenalin seemed to aument its toxicity.

The anatomical lesions produced by tartar emetic were found especially in liver lungs and spleen and to a lesser degree in the kidneys. These lesions were apparently somewhat diminished in the animals simultaneously injected with tartar emetic and atropine sulfate.

BIBLIOGRAFIA

- 1.) Brahmachari, Indian Jour. Med. Research 1, 492 (1922).
- 2.) Chopra, Guptay y Chondhuhy, Indian Jour. Med. Research 16, 441 (1928)
- 3.) Christiansen, Organic Derivatives of Antimony. American Chemical Society Monograph. New York 1925.
- 4.) Plimmer and Thomsen, Proc. Roy. Soc. London 80 (B), 1 (1908)
- 5.) Schmidt y Petter, Ergebnisse und Fortschritt der Antimontherapie, Leipzig 1937.
- 6.) Weese, Medicina y Química tomo 3 (I. G. Farbenindustrie A. G. 1937). Weese, Beihefte Arch. Schiffs Tropenhygiene 35 (2), 121 (1931).

Sesión del 8 de marzo 1945.
