

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
MUSEO (FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES)

LA ELIMINACION
DEL
ARSENICO POR LA ORINA
DESPUES DE LA ADMINISTRACION
DEL
Salvarsan (606) y del Neosalvarsan (914)
CONTRIBUCION A SU ESTUDIO
POR EL
METODO BIOLOGICO

TESIS *Nº 8*

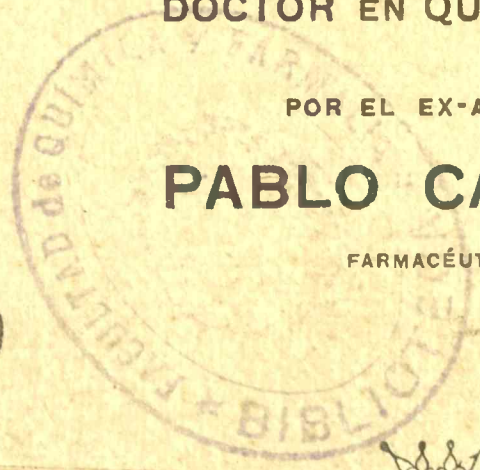
PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR EN QUIMICA Y FARMACIA

POR EL EX-ALUMNO

PABLO CAIVANO

FARMACÉUTICO

*646
1936*



Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Exactas
Biblioteca
50 y 115 1º subsuelo
biblioteca@exactas.unlp.edu.ar
Tel 0221 422-6977/79 int. 129



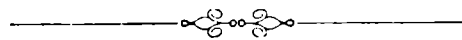
DEX-00646

Aires
2395 Pueyrredón 2395

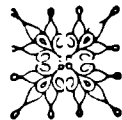
XIII

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
MUSEO (FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES)

LA ELIMINACION
DEL
ARSENICO POR LA ORINA
DESPUES DE LA ADMINISTRACION
DEL
Salvarsan (606) y del Neosalvarsan (914)
CONTRIBUCION A SU ESTUDIO
POR EL
METODO BIOLOGICO



TESIS
PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR EN QUIMICA Y FARMACIA
POR EL EX-ALUMNO
PABLO CAIVANO
FARMACÉUTICO



Buenos Aires
Imprenta FERRARI Hnos. 2395 Pueyrredón 2399
MCMXIII

La Facultad no se hace
solidaria de las opiniones
vertidas en las tesis.— —

MUSEO Y FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

CONSEJO ACADÉMICO

Presidente: doctor Samuel A. Lafone Quevedo, M. A. (Cantab.)

Consejero titular: ingeniero Nicolás Besio Moreno.

— doctor Pedro T. Vignau.

— doctor Enrique Herrero Ducloux.

— doctor Roberto Lehmann - Nitsche.

-- doctor Santiago Roth

— doctor Guillermo F. Schaefer.

Consejero suplente: señor Carlos Bruch.

— doctor Enrique J. Poussart.

Secretario: doctor Salvador Debenedetti.

ACADÉMICOS HONORARIOS

Y CORRESPONDIENTES NACIONALES

ESCUELAS DE CIENCIAS NATURALES

ACADÉMICOS HONORARIOS

Doctor Angel Gallardo (Buenos Aires), 1907.

Doctor Carlos Spegazzini (La Plata), 1912.

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

Doctor Juan B. Ambrosetti (Buenos Aires), 1907.

Doctor Francisco Latzina (Buenos Aires), 1907.

Señor Miguel Lillo (Tucumán), 1907.

Ingeniero Francisco Seguí (Buenos Aires), 1907.

ESCUELA DE CIENCIAS QUÍMICAS

ACADÉMICO HONORARIO

Doctor Juan J. J. Kyle (Buenos Aires). 1907.

MUSEO Y FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

ACADÉMICOS HONORARIOS

Y CORRESPONDIENTES EXTRANJEROS

ESCUELAS DE CIENCIAS NATURALES

ACADÉMICOS HONORARIOS

S. A. S. Albert I. de Mónaco, 1910.
Doctor Eugen Bülow Warming (Dinamarca), 1907.
Doctor Ernest Haeckel (Alemania), 1907.
Profesor William H. Holmes (Estados Unidos), 1907.
Doctor Otto Nordenskjöld (Suecia), 1907.
Doctor Santiago Ramón y Cajal (España), 1907.
Doctor Johannes Ranke (Alemania), 1910.
Profesor Eduard Suess (Austria-Hungría), 1917.
Profesor Frédéric Ward Putnam (Estados Unidos) 1909.
Doctor William J. Holland (Estados Unidos), 1912.

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

Doctor Henry Fairfield Osborn (Estados Unidos), 1907.
Doctor Hermann von Ihering (Brasil), 1907.
Doctor Yoshikiyo Koganei (Japón), 1907.
Doctor Richard Lydekker (Inglaterra), 1907.
Doctor Rudolf Martín (Suiza), 1910.
Doctor Stanilas Meunier (Francia), 1910.
Doctor Giuseppe Sergi (Italia), 1907.
Doctor Gustav Steinmann (Alemania), 1907.
Doctor Paul Vidal de la Blache (Francia), 1907.
Profesor J. Wardlaw Redway (Estados Unidos), 1907.

ESCUELA DE CIENCIAS QUÍMICAS

ACADÉMICO HONORARIO

Profesor Wilhem Ostwald (Alemania), 1907.

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

Profesor Armand Gautier (Francia), 1907.
Profesor José Rodríguez Carracido (España), 1908.
Profesor Harvey W. Wiley (Estados Unidos), 1907.

MUSEO Y FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

PERSONAL DIRECTIVO Y CIENTÍFICO

DOCTOR SAMUEL A. LAFONE QUEVEDO, M. A. (Cantab.)

Director

DOCTOR ENRIQUE HERRERO DUCLOUX

Vicedirector

DOCTOR SALVADOR DEBENEDETTI

Secretario, bibliotecario y director de publicaciones

SEÑOR MAXIMINO DE BARRIO

Prosecretario

ESCUELAS DE CIENCIAS NATURALES

DOCTOR SANTIAGO ROTH
Jefe de sección y profesor de
Paleontología
DOCTOR GUALTERIO SCHILLER
Jefe de sección y profesor de
Mineralogía
SR. AUGUSTO SCALA
Jefe de sección y profesor de
Botánica
DOCTOR EMILIO P. MEINECKE
Profesor suplente de Botánica
SR. CARLOS BRUCH
Jefe de sección y profesor de
Zoología
DOCTOR MIGUEL FERNÁNDEZ
Profesor titular de Anatomía
comparada
SR. HORACIO ARDITI
Profesor suplente de Zoología

DOCTOR SAMUEL A. LAFONE QUEVEDO
Profesor de Lingüística
DOCTOR ROBERTO LEHMANN-NITSCHÉ
Jefe de sección y profesor de
Antropología
DOCTOR SALVADOR DEBENEDETTI
Profesor adjunto de Arqueología
DOCTOR PABLO MERIAN
Profesor de Geografía Física
SR. VALENTIN BERRONDO
Profesor de Geografía política y
económica
INGENIERO N. BESIO MORENO
Profesor de Cartografía
DOCTOR LUIS MARÍA TORRES
Jefe de sección y profesor de
Etnografía
INGENIERO MOISÉS KANTOR
Profesor de Geología

ESCUELAS DE CIENCIAS QUÍMICAS

DOCTOR ENRIQUE HERRERO DUCLOUX
Director y profesor de Química
Analítica
DOCTOR FEDERICO LANDOLPH
Profesor de Química Orgánica
DOCTOR ENRIQUE J. POUSSART
Profesor de Química General
SR. LEOPOLDO HERRERO DUCLOUX
Profesor de Farmacología
SR. EDELMIRO CALVO
Profesor adjunto de Química
Orgánica Farmacéutica
INGENIERO ALEJANDRO BOTTO
Profesor adjunto de Química
Analítica Cualitativa General
DOCTOR ALEJANDRO M. OYUELA
Profesor de Terapéutica
DOCTOR ALEJANDRO COGLIATI
Profesor adjunto de Farmacia
Práctica

DOCTOR JUAN C. DELFINO
Profesor de Higiene
DOCTOR MANUEL V. CARBONELL
Profesor suplente de Higiene
DOCTOR GUILLERMO F. SCHAEFER
Profesor de Química Analítica Especial
DOCTOR PEDRO T. VIGNAU
Profesor de Química Analítica
SR. JUAN E. MACHADO
Profesor suplente de Farmacia
Práctica
DOCTOR P. ABEL SANCHEZ DIAZ
Profesor suplente de Química General
DOCTOR ATILIO BADO
Profesor suplente de Química
Analítica Especial
DOCTOR SEGUNDO J. TIEGHI
Profesor suplente de Química
Orgánica
DOCTOR MART. LEGUIZAMON PONDAL
Profesor suplente de Química General

ESCUELA ANEXA DE DIBUJO

SR. E. COUTARET
Profesor de Dibujo geométrico
y de perspectiva
SR. E. BOUCHONVILLE
Profesor de Dibujo cartográfico
y de relieve
SR. JOSÉ FONROUGE
Profesor de Dibujo natural

SR. ANTONIO ALICE
Profesor de Dibujo de arte y pintura
SR. R. BERGMANS
Profesor de Caligrafía
DOCTOR ROBERTO LEHMANN-NITSCHÉ
Profesor de Anatomía Artística

MUSEO Y FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

MATERIAS DE CORRELACIÓN

PROFESORES TITULARES

DOCTOR FRITZ GANS
Química Física
INGENIERO TEOBALDO RICALDONI
Complementos de Física
INGENIERO VIRGILIO RAFFINETTI
Complementos de Matemáticas



INGENIERO JOSÉ A. MEDINA
Cálculo
DOCTOR FEDERICO SÍVORI
Microbiología
SR. E. COUTARET
Dibujo Lineal

AL PROF. B. GOSIO

HOMENAJE

A LOS MIOS

PADRINO DE TESIS

PROF. DR. GUILLERMO F. SCHAEFER

(043.2)
TESIS
00008

Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Exactas
Biblioteca
50 y 115 1° subsuelo
biblioteca@exactas.unlp.edu.ar
Tel 0221 422-6977/79 Int. 129

Señores Académicos:

Señores Profesores:

El objeto de este modesto trabajo que tengo el honor de someter á vuestro ilustrado criterio, es contribuir, en la esfera de mi limitada capacidad, al estudio de la eliminación del arsénico por la orina, después de la administración del Salvarsán (606) y de su novísimo sustituto, el Neosalvarsán (914). El problema, que reviste una importancia excepcional y que es sobre todo de gran actualidad, ha sido tratado por hombres de reconocida competencia como Fischer, Hoppe, Alt, Treupel, Jeanselme, Bougrand, Paschk, Oberlaender, etc.

Estos autores han empleado en sus investigaciones métodos puramente químicos, en los cuales no es posible substraerse á inconvenientes originados de múltiples y diferentes causas, entre ellas las que pueden referirse á la naturaleza de la sustancia en examen, al tiempo necesario y á la técnica siempre larga, dificultosa y, muchas veces, difícil y por consiguiente insegura. Mis investigaciones han sido practicadas por el método biológico descubierto por el profesor Gosio y los resul-

tados obtenidos me permiten afirmar que, en la práctica, ofrece, con toda evidencia, ventajas indiscutibles sobre los métodos químicos.

Sin tener por consiguiente la pretensión de sustituir incondicionalmente el método biosintético á los métodos químicos conocidos para la investigación del arsénico, creo que, desde el punto de vista clínico, puede ofrecer reales ventajas, sobre todo porque, de por sí mismo y en forma fácil, ofrece un control en sus resultados por medio de cualquiera de los métodos químicos conocidos.

Las conclusiones que me atrevo á formular en el final de este modesto trabajo, tienen un valor relativo al número de experiencias practicadas que no ha podido ser mayor por dificultades que no es fácil subsanar.

Sintiendo por lo tanto no poder corresponder en forma más elevada á la enseñanza recibida en las aulas universitarias, confío en vuestra acostumbrada benevolencia y cumplo con el deber de rendir públicamente gracias á mi distinguido profesor doctor Guillermo F. Schaefer, que me honra acompañándome en mi última prueba, de recordar con el más cariñoso respeto á los distinguidos profesores doctores Enrique Herrero Ducloux y Pedro T. Vignau, que me han dispensado siempre atenciones deferente y por último agradecer á los profesores Haumann Merck y Hicken, á mi hermano político Nicolás Fasulino, Practicante Mayor del Hospital Alvear y á los amigos doctores Augusto Chaudet y Alejandro Cogliati por haber contribuido á facilitar mi tarea poniendo á mi disposición datos bibliográficos de importancia.

SUMARIO

I ARSENIOMICETAS:

Penicillium brevicaule
Aspergillus clavatus
Aspergillus fumigatus
Aspergillus glaucus
Aspergillus virens
Mucor mucedo
Aspergillus candidus

II TÉCNICA BACTERIOLÓGICA

III TÉCNICA OPERATORIA

IV ENSAYO QUÍMICO DEL GAS DE LOS ARSENIOMICETAS

V NATURALEZA QUÍMICA DEL GAS DE LOS ARSENIOMICETAS

VI APLICACIONES EXPERIMENTALES

VII CONCLUSIONES

ARSENIOMICETAS

Los hifomicetas que tienen la propiedad específica de descomponer las combinaciones fijas del arsénico, apropiándose el metalóide en una molécula órgano-metálica volátil, constituyen un grupo al cual el profesor Gosio, que ha hecho investigaciones de suma importancia al respecto, ha dado la denominación de Arseniomicetas.

Hasta la fecha no se han podido aislar más que muy pocas especies, entre ellas:

El *Penicillium brevicaulis*, *Aspergillus clavatus*, el *Aspergillus fumigatus*, el *Aspergillus glaucus*, el *Aspergillus virens*, el *Mucor mucedo* y el *Aspergillus candidus*.

Creo de interés práctico y científico pasar en reseña estos microorganismos positivamente caracterizados, y describir sus propiedades morfológicas, sus caracteres culturales, sus cualidades patógenas, etc. Con tal fin procederé á su descripción, en base á investigaciones rigurosamente practicadas en idénticas condiciones, en orden de importancia, es decir, de las más enérgicas á las menos enérgicas, y abundando en mayores detalles para las primeras, siendo de evidente utilidad práctica.

PENICILLIUM BREVICAULE

(Saccardo)

El *Penicillium brevicaule* es el hifomiceta más capaz de gasificación del arsénico, no solamente por su mayor actividad, sino porque también, á diferencia de los demás hifomicetas, ataca todos los compuestos del arsénico, hasta los sulfuros que son los más insolubles. Es un Ascomiceta que pertenece á la familia de las Perisporídeas. El profesor Saccardo de Padua, evidenció este hifomiceta sobre el papel en descomposición. Sobre este substrato vegeta con gran facilidad, dando manchas muy extendidas de color claro, á las que se superponen, con el tiempo, otras de color más claro. El profesor Gosio lo aisló, por primera vez, sobre un trozo de zanahoria cocida, expuesto convenientemente sobre la azotea. Notó, desde entonces, su importante papel biológico y lo bautizó, provisoriamente, con el nombre de *Penicillium arsenicale*. Se encuentra también sobre pedazos de suela y de cuero mantenidos en ambientes húmedos, sobre estiércol, sobre el pan, especialmente la miga, sobre papel podrido, sobre el maíz, etc.

Los caracteres morfológicos del *Penicillium brevicaule*, según los estudios de especialistas como Saccardo, Stall, Wehmer, y las numerosas investigaciones practicadas por el profesor Gosio, son las siguientes:

Micelio constituido por hifas de color blanco grisáceo, provistos de finísimas granulaciones. Estas hifas están constituidas por numerosos artículos de largo variable, algunas veces retorcidos,

abundantemente dicótomos y modificables también á muy corta distancia en su espesor. La poca altura de la hifa carpófora es la nota más saliente observada en esta forma vegetativa, y es á ella que se debe el nombre de *Penicillium brevicaule*. Todavía no es raro encontrar hifas largas y desarrolladas, pero sin formas degeneradas. Las hifas carpóforas son siempre delgadísimas, irregularmente subdivididas, con raras ramificaciones, sobre las cuales se inestán los esterigmas, en número muy escaso y bastante largos (de 4 á 15 micrones).

El conjunto de la fructificación tiene un aspecto muy elegante, sobre todo por las largas cadenas de esporos que, gracias á cultivos sobre vidrio, pueden conservarse en el orden perfecto en que han nacido, á pesar de su facilidad de destacarse y caer e.

Los conidios tienen forma variable, según la temperatura en la cual el hifomiceta se desarrolló.

A baja temperatura (18-20°) prevalece la forma esférica. A 30-35° la esporificación se hace más escasa, cambia también y en modo notable, la forma del conidio, que se hace largo y ovalado, tomando un aspecto de pera ó de lanza, y degenerando alguna vez en un corpúsculo que podría cambiarse por un aumento del esterigma.

Los esporos son constituidos por una esfera del diámetro de 6-7 micrones, de contorno irregular.

El color de los esporos varía del amarillo al pardo. La estructura ofrece, de especial, una fuerte condensación protoplasmática en el centro, por cuya razón resulta como una cápsula externa más



PENICILLIUM BREVICAULE

clara, y un núcleo central bastante obscuro. Si el esporo es muy viejo sobreviene una contracción de la cápsula, dando lugar á una mayor deformación, un arrugamiento del esferóide. La mencionada cápsula se distingue netamente sobre todo cuando se hace uso de los colorantes básicos de anilina.

La periferia y el centro del esporo en tal caso toman un tinte intensivo, mientras en la parte mediana queda como un alón claro muy evidente. Entre las propiedades de estructura se debe también notar la existencia de un punto claro brillante, algunas veces central, otras en área excéntrica, pero que se nota con facilidad, especialmente en los preparados no coloreados, sobre el fondo parduzco del mesoplasma. No han sido observados, hasta hoy, ni formaciones scleróticas, ni ascos. Los caracteres microscópicos descritos son suficientes para distinguir el *Penicillium brevicaulis* de todas las demás especies del género penicilar.

CARACTERES CULTURALES

El óptimum de temperatura varía desde los 20° á los 25°. A 18° es todavía posible la vegetación en todas sus fases típicas. Más abajo de este límite la vegetación se empobrece siempre más hasta llegar á ser inapreciable á los 12°. Arriba de los 25° se puede obtener un rápido crecimiento, y, hasta un cierto límite, esta rapidez aumenta en razón directa de la temperatura, hasta un límite máximo de 37° á 38°

En este caso se puede observar, sin auxilio de microscopio, y después de algunas horas solamen-

te, la germinación rápida de los esporos más jóvenes.

Si, en vez de esporos, se siembra un trozo de micelio, la vegetación es todavía más acentuada, pudiendo producirse, en 5-6 horas, una verdadera pátina. El hecho es de suma importancia bajo el punto de vista práctico, porque ofrece el modo de establecer en muy poco tiempo la presencia del arsénico en el medio cultural.

Queriendo cultivar el hifomiceta á fines de conservación y para disponer de una semilla eficaz y duradera, se tiene que mantener los trasplantes á la temperatura óptimum (20°-25°). Queriendo al contrario promover una vegetación rapidísima, no interesándose más que por las funciones biológicas del moho, como en el caso del reconocimiento del arsénico, es útil mantener los trasplantes á una temperatura de 37°.

El aspecto cultural del *Penicillium brevicaulis* varía según el micelio sea estéril ó esporulado.

El micelio estéril es blanco como la nieve; un tal micelio se observa en los trasplantes muy jóvenes que crecen á la temperatura óptimum, ó en las de cualquier edad, que permanecen á una temperatura de 37°, la cual tiene la propiedad de transformar los cultivos asporígenos. En este último caso puede verificarse, después de mucho tiempo, alguna área amarillenta que indica una evidente tentativa de fructificación. Pero es este un fenómeno incierto y bastante escaso. Se acentúa un poco cuando, obtenido el desenvolvimiento completo á 37, se lleva el cultivo á 20°-25°. Si se insiste sobre varias generaciones sucesivas con un tratamiento térmico á 37°, se llega á razas que, cultiva-

das á 20°-25° difícilmente esporifican. Estas razas, á causa de falta de formas resistentes, se conservan con mucha dificultad.

La presencia de antisépticos puede permitir el cultivo asporígeno, pero compromete sus fases típicas. También la falta de aire suprime al hongo la facultad de esporificación. Este fenómeno, por ejemplo, se verifica en cultivos sumergidos en líquidos nutritivos. En los casos normales, que son los de cultivos obtenidos á temperatura óptimum, el fieltro miceliar anuncia rápidamente la presencia de conidios por medio de un vello parduzco que se va paulatinamente acentuando. Empieza en las áreas más directamente en contacto con el oxígeno atmosférico, propagándose luego en todo el cultivo. Se puede obtener una esporificación incompleta cuando el aire es deficiente, en tal caso puede ser consecuencia de su mismo extraordinario consumo que el hongo hace, y de la producción notable de anhídrico carbónico que genera. Entonces se obtiene fieltro variegado á manchas parduzcas ó amarillentas y algunas veces con aspecto tigrado.

El *Penicillium brevicaulis* crece muy bien en todos los comunes medios nutritivos, pero es sumamente sensible á la acidez, que no soporta en absoluto. La misma acidez de la papa puede resultarle dañina.

En **gelatina neutra, ó ligeramente alcalina**, el *Penicillium brevicaulis* se cultiva muy bien. El desarrollo tiene lugar solo en la superficie adonde forma un vello que bien pronto toma un color pardo-negruzco. El hongo desarrolla un fermento peptonizante que disuelve la gelatina hasta una profundidad bastante considerable.

En **agar** el *Penicillium brevicaulle* desarrolla colonias blancas, madreperláceas. Las hifas se disponen como los rayos de una rueda.

Las **papas** son el terreno nutritivo más apropiado para los arseniomicetas en general. El *Penicillium brevicaulle* vegeta sobre las papas rápidamente, conservando su vitalidad durante mucho tiempo.

En **caldo**, el hongo crece difícilmente mientras se encuentra en la profundidad, pero apenas una hifa de germinación gana la superficie, inmediatamente la vegetación se extiende sobre la superficie, formando un verdadero tapón que cierra el líquido, ó impide la formación de burbujas de aire.

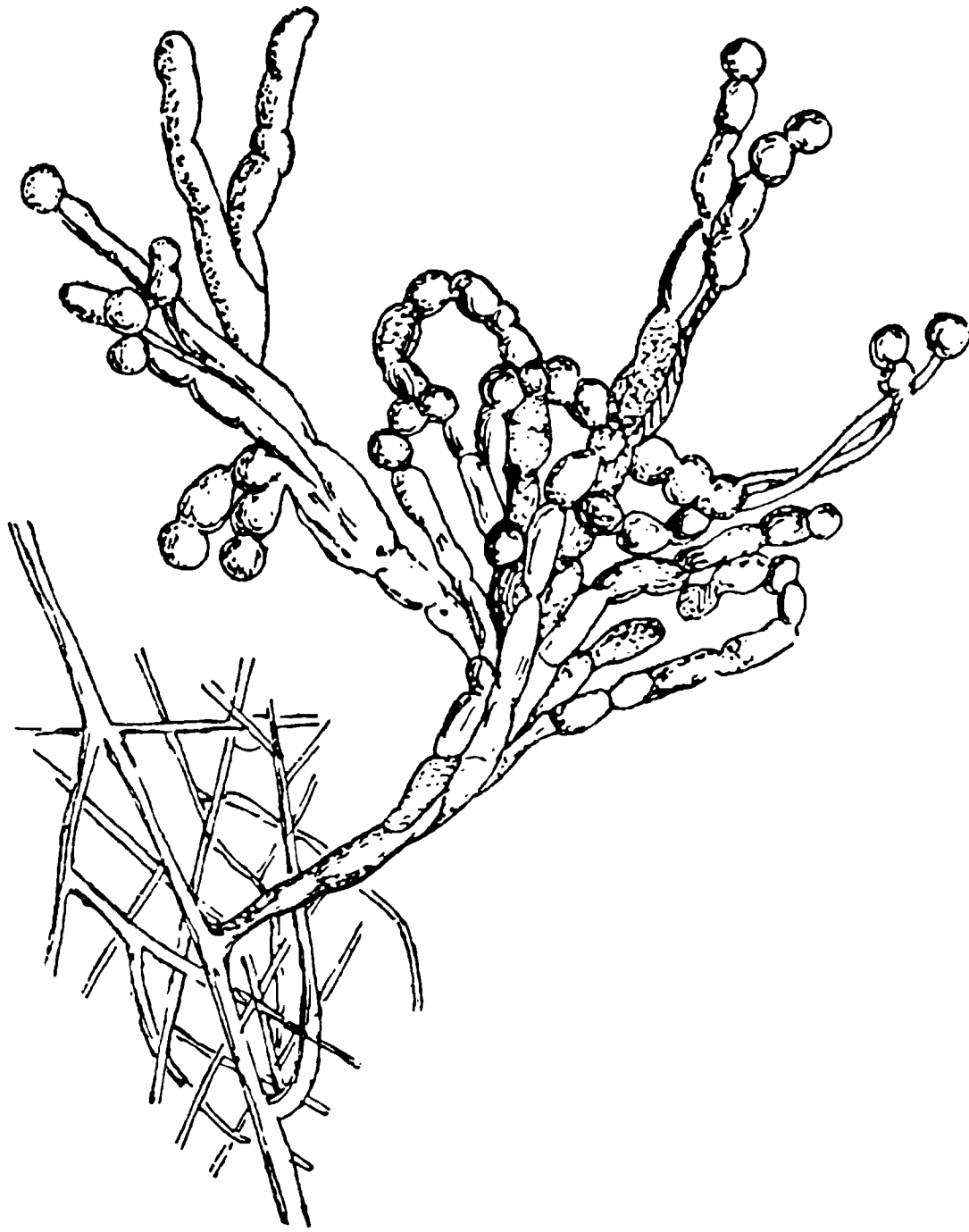
La **leche** es también apta para cultivar el *Penicillium brevicaulle*, pero la vegetación es lentísima á causa de la manteca que hace anaerobio el cultivo y el hongo, que es eminentemente aerobio, sufre por la falta ó deficiencias de aire.

Dan muy buenos resultados también, como medio nutritivo del hongo, la **orina**, los **nabos**, el **pan**, la **remolacha**, etc.

Propiedades Bioquímicas. — La principal de ellas consiste en su extraordinaria y maravillosa energía biosintética sobre el arsénico, del cual se puede considerar como el reactivo viviente.

El *Penicillium brevicaulle* además sacarifica el almidón, y utiliza el glucosio para la formación de productos secundarios, como alcohol etílico, aldehído etílico y ácido acético.

Propiedades patógenas.—El *Penicillium brevicaulle* tiene propiedades patógenas directas, es decir produciendo perjuicios al organismo que ocasionalmente puede contenerlo como parásita, ó



HIFA CARFOFORA DEL
PENICILLIUM BREVICAULE

indirectas, es decir, que viviendo en contacto de un compuesto fijo de arsénico, produce un gas que perjudica al que lo inspire. Estudios completos y experiencias concluyentes han sido practicadas por Gosio, Celli, Guarnieri, Abel y Buttemberg sobre la importancia de las propiedades patógenas del *Penicillium brevicaulis*.

Dejando esta parte que pertenece á la patología humana, quiero registrar solo la posibilidad, según los autores citados, de una Neumonía especial que el doctor Gosio llama peniciliar, y que es producida por la inhalación de esporos de *Penicillium*.

Resistencia del *Penicillium brevicaulis*.—Los cultivos del *Penicillium brevicaulis* se pueden conservar vivos durante mucho tiempo. El doctor Gosio ha llegado á conservar cultivos puros catorce años, haciendo notar que han sido guardados en armario común, sin ninguna precaución que, habiéndose desecado hasta el punto de transformarse en un polvo de color parduzco, han conservado perfectamente su vitalidad. Efectivamente cultivando un trozo de este material en medio nutritivo conveniente (papa alcalinizada) se obtiene una magnífica vegetación del hifomiceta.

La vegetación de esporos viejos y secos necesita un poco más de tiempo, pero apenas se han obtenido las primeras hifas la vegetación sigue lozana y activa.

ASPERGILLUS CLAVATUS

(Desmazières - 1834)

El *Aspergillus clavatus*, ha sido descripto por

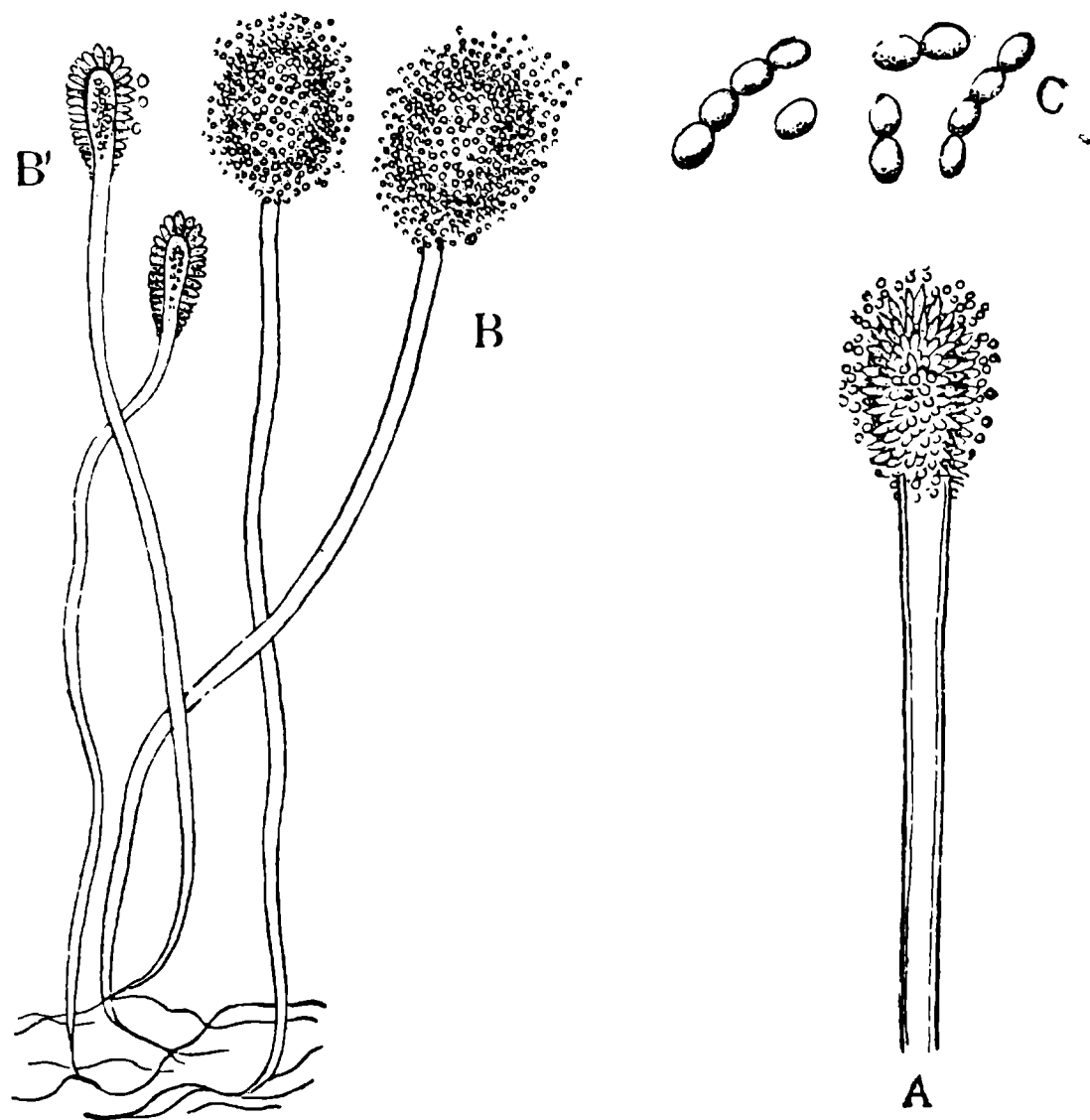
Desmazières, Wilhelm, Saccardo, Schröter, Seynes, Lindner y Wehmer que lo ha obtenido en cultivo puro en el mosto de cerveza.

Es muy poco difundido, habiéndose podido encontrar, hasta hoy, solamente en Francia y Alemania, sobre substancias vegetales abandonadas en lugares muy húmedos, y especialmente sobre la malta y el mosto de uva y de cerveza.

Caracteres Morfológicos.—Hifas estériles de 2 á 3 micrones de diámetro. Hifas fértiles largas de 1 á 2 mm. á pared gruesa (2 micrones), rígidas y claras, cabezuelas verdes, largas de 150 á 250 micrones, anchas de 70 á 120 micrones. Columela de forma característica, muy alargada. Esterigmas simples, delgadas, pequeñas (7-8 × 2-3 micrones, Wehmer). Conidios lisos, casi incoloros, ovales, uniformes, dispuestos en largas cadenas, como rosarios.

Caracteres culturales. — Estrato conidífero en principio verde, con ligera entonación azulada. después verde-azulado, en seguida verde-gris, y, por último, gris-pardo. Vegetación rápida y lozana sobre soluciones de **azúcar, mosto, agar, gelatina, pan y papas.** Crece bien á 15-20°c. Mejor á temperaturas más altas. Su óptimum es 30°c.

Según Wehmer no da lugar á producción de gas en los cultivos en soluciones azucaradas y licua rápidamente la gelatina. Según Tiraboschi, cultivado en líquido de Raulín, transforma la reacción de ácida en alcalina después de 5-9 días, según la temperatura y el olor que emana del cultivo recuerda el del amoníaco.



ASPERGILLUS CLAVATUS

- A* — Hifa carpófora madura
- B* — Cabezuelas conidióforas
- B'* — Hifas fértiles muy jóvenes

Esta rápida transformación del terreno nutritivo de ácido en alcalino, que se verifica también en otros substratos, además del líquido de Raulín, es verosimilmente la causa por la cual, como el *Penicillium brevicaulis*, el *Aspergillus clavatus* tiene acción sobre los sulfuros de arsénico. La producción de amoníaco convierte dichos compuestos en sulfosales y por tal motivo se solubilizan.

ASPERGILLUS FUMIGATUS

(**A. Nigrescens**, Fresenius 1841)

Costantin y Lucet hablan de un grupo del *Aspergillus fumigatus*, en el cual colocan varias formas, diferentes por sus diversas propiedades patógenas. Describen además, en el mismo grupo, dos nuevas especies: el *Aspergillus Lignieresi* y el *Aspergillus virido-griseus*, distintas del *Aspergillus fumigatus* por algunas particularidades morfológicas y culturales. También Blumentritt describe una nueva especie: el *Aspergillus bronchialis*, distinta también por algunos caracteres culturales y morfológicos.

El *Aspergillus fumigatus* fué observado la primera vez por Fresenius, en 1841, en la cavidad respiratoria de un cobayo.

En cultivo puro fué obtenido la primera vez por Wehmer, quien lo ha observado frecuentemente sobre substancias vegetales, como papa, pan, mosto de cerveza, malta, etc.

Otto lo ha aislado del aire y de la harina de trigo. Ha sido encontrado en algunas fermentaciones (fermentación láctica). Según Cohn, posee también un poder termógeno. Sobre maíz putre-

facto fué observado la primera vez por Gosio, después por Ceni y Besta.

Muchos observadores han frecuentemente encontrado el *Aspergillus fumigatus* en las orejas, (otomicosis aspergilares), y en el aparato respiratorio, bronquios y pulmones (neumomicosis aspergilares), y en otras cavidades y órganos del cuerpo humano ó de animales.

Caracteres morfológicos. — Cabezuelas conidióforas pequeñas (30-40 micrones) delgadas, sostenidas por un pedúnculo corto (0,1-4 mm.) incolor; columela existente clavata del diámetro de 10 á 20 micrones; esterigmas salientes solo sobre la parte superior de la columela, dirigidos en alto, más ó menos tupidos, de un largo de 6 á 15 micrones.

Conidios reunidos en cadena de 15 y más, esféricos, ligeramente alargados, verdosos, lisos y pequeños.

Caracteres culturales.—Color de la capa conidífera verde-penicilo degenerando más tarde en verde - grisáceo. El color varía pero sensiblemente según la substancia del substratum. El *Aspergillus fumigatus* fluidifica la gelatina. Da lugar á la formación de diastasas. Tiene esporos muy resistentes.

ASPERGILLUS GLAUCUS

(**Eurotium Herbariorum.** — **Eurotium Glaucum.**
Aspergillus Medius. — **Eurotium Repens.** —
Eurotium Rubrum).

Es uno de los hifomicetas más y mejor conoci-



PENICILLIUM GLAUCUM

do. Fué obtenido por primera vez en cultivo puro por Wehmer. Es una especie conocida desde mucho tiempo, muy difundida y comunísima sobre plantas desecadas, herbarios, hojas muertas, cortezas, conservas de frutas, pan, tabaco, cigarros, cueros viejos, etc. Ha sido encontrado sobre el maíz putrefacto por Cattaneo.

Tiraboschi lo aisló en cultivo puro de un maíz proveniente de La Plata. Ha sido encontrado también en las orejas humanas por Hatch.

Según Nomura el *Aspergillus glaucus* junto con el *Aspergillus flavus*, son los agentes determinantes de la enfermedad denominada Cocoon fungus. Behrens afirma que casi únicamente al *Aspergillus glaucus* son debidas las frecuentes alteraciones que se verifican en el tabaco en hoja en los cigarros y en el lúpulo. Por último recordaré que el *Aspergillus glaucus* ha sido encontrado debajo de la corteza de avellanas y de las nueces.

Caracteres morfológicos. — Hifas estériles de 3 á 12 micrones. Cabezuelas grandes (80 á 100 micrones). Columela grande y redonda. Esterigmas simples, cortos y gruesos. Conidios (exósporas) esféricas ú ovalados, lisos y de dimensiones variables.

Peritecios desnudos (sin membranas), pequeños esféricos, con parénquima delgada y constituida por un solo tabique de células, de un color amarillo-parduzco, contenentes numerosísimos ascos de forma ovalada, cada uno de los cuales contiene de 5 á 8 esporos (ascósporos), lisos, incoloros, elipsoidales, con un surco longitudinal de 7 á 10 micrones de largo.

Caracteres biológicos y culturales.—La colo-

nia espurulada es, originariamente, de un hermoso color verde. Luego se pone más obscuro, hasta llegar á tener una coloración parda.

Debido á la formación de gránulos pigmentados, también el micelio asume sucesivamente una coloración amarillo-claro, amarillo-rojizo, rojo-pardo y pardo.

El olor que despiden los cultivos del *Aspergillus glaucus* depende, principalmente, del modo de cultivo y de su edad. Es por tal motivo que á veces recuerda el olor del tabaco, otra de los hongos y algunas veces el del queso putrefacto. No fluidifica la gelatina. Wehmer asegura que la fluidifica, aunque lentamente, cuando la gelatina está preparada con mosto de cerveza. Según Duclaux el *Aspergillus glaucus* produce una diastasa capaz de transformar el almidón en azúcar. Según Wehmer, tiene la propiedad de determinar una fermentación oxálica. Schäffer atribuye al *Aspergillus glaucus* la propiedad de producir una invertina, una inulasa y una maltasa. Pasteur se ocupó del *Aspergillus glaucus* notando que, sumergido en la cerveza, produce ácido carbónico y alcohol. Coagula la leche, peptoniza la caseína de la leche y de las plantas, la fibrina y la ovo-albúmina coagulada. Por último, á propósito de la actividad biológica del *Aspergillus glaucus*, es de suma importancia hacer mención de la propiedad descubierta por el profesor Gosio, que tiene de la transformación de la serie grasa en serie aromática, con producción de compuestos, que pertenecen al grupo de los ácidos fenólicos. Tratando con éter etílico cultivos de *Aspergillus glaucus* en líquido de Raulín acidificado con ácido fosfórico, se pueden extraer

los ácidos fenólicos y, evaporando el disolvente, obtenerlos en el residuo, sobre el cual se puede hacer reaccionar el cloruro férrico, que produce una característica coloración violácea.

El desarrollo del *Aspergillus glaucus* en los medios de cultivos comunes, es muy lento y poco vigoroso. Se desarrolla mejor sobre gelatina con mosto de cerveza, sobre el pan, sobre agar al líquido Raulín y sobre gelatina con sacarosa.

La formación de peritecios tiene lugar con suma facilidad y abundantemente sobre casi todos los substratum y no requiere especiales condiciones de temperatura, de humedad, de aereación ó de luz.

El *Aspergillus glaucus* crece bien hasta temperaturas bajas, pudiendo llegar hasta los 7° c. El máximo es de 37° c. y el óptimum de 15°-20°. Es útil observar pero, que tales límites no son rigurosamente fijos, pues el óptimum, por ejemplo, según Wehmer, sería de 27°-29°, mientras que, según Klebs, sería de 20-25°

ASPERGILLUS VIRENS

(Link y Saccardo)

Su descripción ha sido hecha por Link y Saccardo, pero no ha sido obtenido todavía en cultivo puro.

Por tal motivo es incompleta y limitada á los siguientes datos:

Hifas fértiles de ½ milímetro de largo, ramificadas. Cabezuelas verdes, gruesas. Vescícula de 30 micrones de diámetro. Conidios pequeños (3 micrones) redondos, verdes.

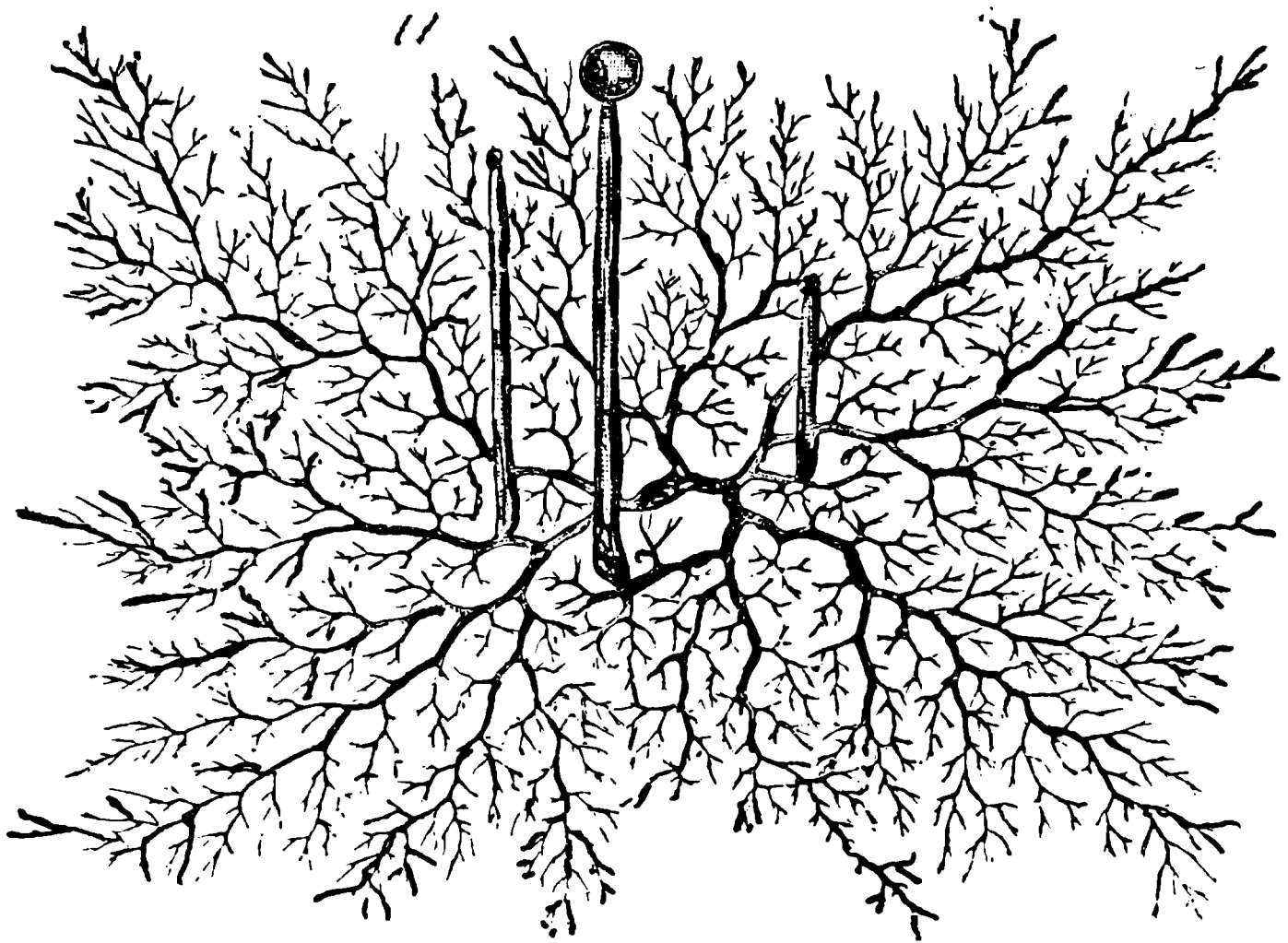
MUGOR MUCEDO
(Brefeld)

Mucor vulgaris. — Mucor Shaerocephalus

El *Mucor mucedo* pertenece á las familias de las Mucoráceas, orden de las Zigomicetas. Se encuentra sobre casi todas las sustancias orgánicas de origen animal y vegetal en descomposición y especialmente sobre las sustancias escrementicias de los carnívoros y herbívoros. Alguna vez se ha encontrado sobre el hombre y sobre los animales. En las abejas es muy frecuente y les produce una enfermedad especial llamada Mucorina (Hess).

Caracteres morfológicos. — Pedúnculos esporangíferos altos de 2 á 15 cmt. y de un ancho de 30 á 40 micrones, sin tabiques transversales, de pared robusta, lisa é incolora. Esporangios grandes (100-200 micrones), esféricos, primeramente amarillentos y después grises. La membrana esporangífera se lícua fácilmente dejando un cuello basilar incrustado de cristales menudos y aciculares de oxalato de cal. Esporos esferoidales, ovales ó elípticos, de 6 á 12 micrones de ancho, con membrana lisa é incolora. Los zigósporos son muchos más grandes (190-200 micrones, esferoides con contenido y membrana interna incoloros y con membrana externa negra, provistos de apéndices gruesos y duros.

Caracteres culturales.—Crece rápidamente y vigorosamente sobre todos los medios nutritivos comunes, (pan, papas, polenta, etc.), á la temperatura ambiente (20°-25° c.) En principio forma una capa blanco-sericea y blanco-plateado, que pasa



MUCOR MUCEDO (Ficomietas)
(Micelio con ramas esporangiferas)



ASPERGILLUS CANDIDUS
(Albus)

siempre más al gris y que llega á alturas considerables cuando el substracto es propicio y hay abundancia de oxígeno. Sus esporos son resistentísimos, siendo capaces de germinar después de más de un año.

ASPERGILLUS CANDIDUS

(Wehmer)

(*Aspergillus Albus*)

Fué obtenido en cultivo puro por primera vez y descrito por Wehmer. Se encuentra preferentemente sobre sustancias vegetales en putrefacción, en el pan negro de Vefalia, llamado Pumpernickel, en el Kohlbrihe (coles fermentados), en la orina descompuesta, en el queso viejo, etc.

Caracteres morfológicos.—Cabezuelas conidióforas de dos formas distintas en el mismo cultivo.

- a) Grandes, con columela esférica y con esterigmas ramificadas. Conidióforo largo, rígido y delgado, con pared muy gruesa y robusta.
- b) Cabezuelas mucho más chiquitas, con columela esférica y clavata y con esterigmas simples. Conidióforos más cortos. Conidios elipsoidales finamente punteados ó lisos. Peritecios desconocidos.

Caracteres culturales.—Micelio fértil primeramente blanco nieve, después crema, algunas veces amarillento, hasta pardo-oscuro. Tiraboschi ha observado que en los cultivos viejos el color crema tiene reflejos verdosos. El aspecto del estrato conidífero es, generalmente, granuloso, pero algu-

nas veces es liso ó ligeramente pulverulento. Se cultiva con suma facilidad al estado puro.

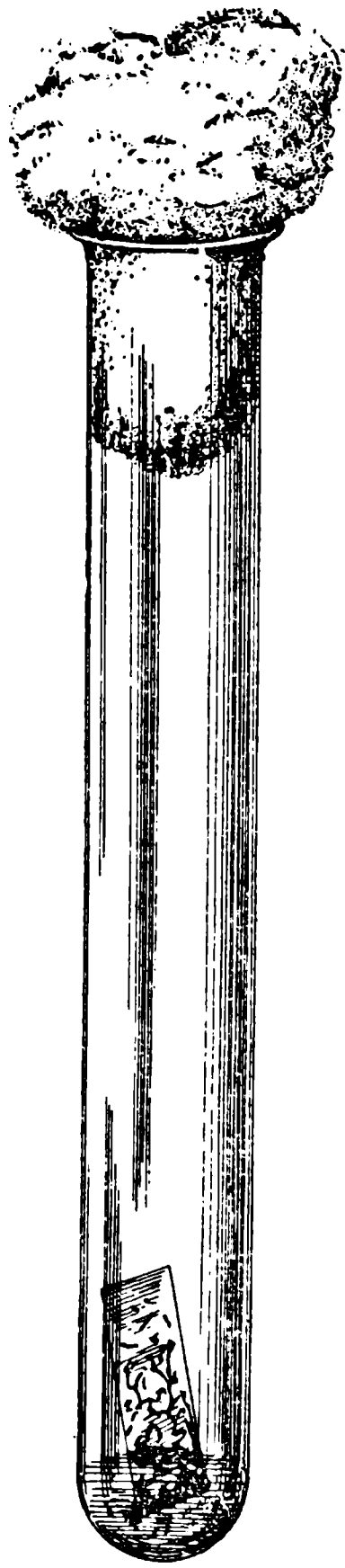
Los mejores medios culturales son el arroz y el pan blanco cocidos. Lo mismo que el *Penicillium brevicaulis*, el *Aspergillus candidus* prefiere, á diferencia de los demás hifomicetas, medios de cultivo á franca reacción alcalina.

Su desarrollo tiene su óptimum á los 20° c. Ya á los 37° c. no crece de ninguna manera. Fluidifica lentamente la gelatina. En los cultivos en medios azucarados ó en mosto, se observan fácilmente fenómenos de fermentación.

TECNICA BACTERIOLOGICA

Tomando como base la oportunidad de hacer crecer el organismo sobre el mismo vidrio cubreobjeto sobre el cual debe prepararse para la observación microscópica de las hifas carpóforas, que son los órganos sobre los cuales se basa la identificación de los hifomicetas, de los tantos métodos que hay, he elegido el de Pavoni modificado por el profesor Gosio y que es el siguiente:

Se toman unos tubos de ensayo de los más grandes, se vierte en cada uno de ellos de 2 á 3 cm³ de caldo, ú otro líquido nutritivo apropiado y se deposita en su fondo un cubreobjeto. Como norma se debe tener presente que la cantidad de caldo, las dimensiones del tubo de ensayo y las del cubreobjeto tienen que ser proporcionados á la necesidad de que este último sobresalga del líquido algo más de los dos tercios de su superficie total. Fig. S.



CULTIVO DE HIFOMICETAS SOBRE VIDRIO

(Método PAVONI—GOSIO)

Fig. S.

Se cierran los tubos de ensayo con un tapón de algodón, se esterilizan al autoclave y se procede á la siembra. Un pequeño rastro del material tomado del cultivo puro se coloca sobre un lado del cubreobjeto correspondiente á la superficie del líquido y, mojando repetidamente el ansa de platino en el caldo, se trata de bien distribuirla, evitando de que se acumule en determinados puntos. Se coloca luego el tubo en el termóstato á la temperatura de 37°. En poco tiempo la superficie del caldo se cubre de una película vegetativa, la cual paulatinamente va extendiéndose también sobre el vidrio cubreobjeto, siendo visible á simple vista. Dicha película, generalmente espesa sobre la superficie del caldo, se va haciendo más delgada sobre el cubreobjeto hasta reducirse á muy escasas ramificaciones.

Generalmente después de 10-12 horas, máximo si el germen es de proveniencia parasitaria, tiene lugar la formación de conidios, que se manifiesta por un cambio del color y del aspecto del micelio.

Es de notar que tal fructificación se verifica mejor á la temperatura de 20°-25°, y que por tal motivo, después de haber obtenido la vegetación miceliar al termóstato, es oportuno exponerla á las indicadas temperaturas para obtener los esporos. Entonces se extrae el portaobjeto con una pinza, se le limpia con un cepillito de las partes más gruesas de la pátina vegetativa, dejando solamente las expansiones más aisladas del micelio, se hace evaporar el líquido del cultivo y se fija el preparado al calor, usando las precauciones del caso.

al objeto de evitar la posibilidad, en los ensayos prácticos sucesivos, el empleo de hifomicetas con tejido saturado de productos arsenicales.

Las otras pruebas no han sido menos eficaces de la primera. Después de un tiempo más ó menos igual, he visto aparecer la superficie de los recipientes cubiertas de colonias de hongos diversos.

Las especies que he conseguido aislar, recorriendo á todos los medios de identificación descritos en este trabajo, han sido:

Aspergillus glaucus (Eurotium herbariorum).

Mucor mucedo.

Penicillium brevicaulis.

Aspergillus candidus (Albus).

TECNICA OPERATORIA

El principio de la investigación biológica es el siguiente:

Si á un medio nutritivo adecuado se mezcla, en proporciones convenientes, una substancia que contiene arsénico, se esteriliza al calor húmedo durante 10-30 minutos, á una presión de 1 á 1 ½ atmósferas, y luego se siembra un arseniomiceta activo, después de 24 horas más ó menos, el cultivo emana un pronunciado é inconfundible olor á ajo perceptible al olfato más obtuso. Si el aire que contiene este gas se hace pasar á través de oportunos medios oxidantes se puede fácilmente demostrar, por reacciones químicas, la presencia en ellos del arsénico.

Si el gas que se pone en libertad fuera hidró-

Por último se procede á la observación microscópica directa ó previa coloración del preparado, usando las comunes normas de la técnica bacteriológica. Los arseniomicetas toman bien todos los colores básicos de anilina, pero en mis investigaciones yo he preferido, siempre con óptimo resultado, la fucsina fénica de Ziehl, la violeta de genciana y el azul de Loeffler.

Para aislar los hifomicetas que tienen la propiedad específica de descomponer las combinaciones fijas del arsénico apropiándose el metalóide en una molécula organometálica volátil, no he hecho, sencillamente, más que aprovechar de la misma propiedad electiva de tales hongos, y facilitarles el medio más apropiado para su vegetación. A tal propósito, he mezclado, en partes iguales, miga de pan blanco, reducida en polvo fino, con pulpa de papas cocidas y machacadas; he humedecido con una solución de arsenito de potasio al 2 o/oo y he distribuído en recipientes de vidrio en forma de cristalizadores chatos, colocados en sitios diferentes y sin tapar, á fin de que se contaminaran.

Con el mismo objeto y en la misma forma, he preparado purés de zanahorias cocidas, y mezclas de retazos de cuero viejo y papel podrido.

Después de pocos días, una verdadera pátina de hongos cubría la superficie libre de los recipientes expuestos á la contaminación, emanando un pronunciado olor á ajos. Seguro así de operar en ambiente contaminado con gérmenes de arseniomicetas, he repetido la prueba en la misma forma descripta anteriormente, pero evitando el empleo de la solución de arsenito de potasio para humedecer el medio de cultivo, usando, en vez, agua sola,

geno arsenical, se podría decir, según la expresión del doctor Gosio, que tendríamos un aparato de Marsh bioquímico.

Teniendo presente que hay que contar siempre con los dos importantísimos factores, el aire y la humedad en el cultivo de los hifomicetas, y que prefieren los medios que contienen hidratos de carbono (almidón-glucosio), los medios de cultivo más apropiados son el pan blanco y las papas, teniendo en cuenta también la gran facilidad de tenerlos siempre á mano y en las condiciones referidas.

Abel y Buttemberg prefieren el empleo del pan. Si el material que se ha de examinar es líquido, se le añade toda la miga de pan que sea necesaria para absorberlo por completo y aún para que queden en la superficie algunos granos de miga seca. Si es sólido, se pulveriza ó se corta en pedazos pequeños, se pone en un matraz de regulares dimensiones, se añade aproximadamente un volumen igual de miga de pan, se mezcla bien y luego se humedece con un poco de agua. Se cierra el matraz con un tapón de algodón y se esteriliza al autoclave durante 10-30 minutos á una presión de 1 á 1 ½ atmósfera. Se deja enfriar y entonces se siembra. Para la inoculación se toma un trozo de papa sobre el cual se haya desarrollado el hongo y cuyo cultivo contiene gran cantidad de esporos, se pone en un matraz con caldo y se desmenuza lo mejor posible. Con las oportunas precauciones se vierte este líquido, en el cual están en su pensión los gérmenes del hongo, en el matraz que contiene el material sospechoso y preparado en la forma descrita, procurando no echar más que el que pueda ab-

sorber el medio de cultivo, pués si la humedad es un factor indispensable, un exceso de ella dificulta el crecimiento del hongo. Sobre la boca del frasco y del tapón de algodón se adapta un capuchón de goma. Se puede dejar el matraz á la temperatura ambiente, pero es preferible mantenerlo en una estufa á la temperatura de 37°. Es ya casi una prueba de que se han formado combinaciones volátiles de arsénico en el cultivo, la aparición sobre el mismo de colonias extensas del hongo. Tales colonias aparecen ya, en condiciones favorables para su desarrollo, á las 24 horas.

A los dos ó tres días las colonias se multiplican tan extraordinariamente que es ya posible formular el diagnóstico. Si no se percibe olor alguno, se tapa el frasco y al día siguiente se repite la prueba una ó dos veces.

El profesor Gosio es decidido partidario del empleo de las papas. Originariamente el hacía cocer las papas al vapor de agua, las limpiaba, las machacaba en un mortero y luego le agregaba la substancia en examen. Después adoptó el sistema de introducir trozos de papas, junto con el material de examen, en algunos tubos de ensayo á la Roux y proceder á su esterilización. Prácticamente se procede en las siguientes formas:

Fig. M. N.

1.º Se practica un agujero, en el sentido longitudinal de la papa, y en él se deposita el material en examen. Luego se cierra el agujero con un pedacito cilíndrico de la misma papa. Se procede á la esterilización y se siembra el hongo en la cara libre de la papa.

2.º Se practica un corte incompleto de la papa á lo largo del eje longitudinal, se introduce en el corte el material en examen, se esteriliza y se siembra el hongo en la forma arriba indicada.

En todos los casos es necesario tener presente que los ácidos minerales, como el ácido sulfúrico y el ácido clorhídrico, dificultan el desarrollo del hongo. Para evitar su acción destructora se neutralizan empleando carbonato de calcio, el cual aun en exceso, no perjudica nunca la vida del hongo. También se puede impedir la acción destructora de los álcalis, neutralizándolos con ácido nítrico ó tartárico, los que también pueden existir en exceso sin dificultar el desarrollo del cultivo.

Es preferible, siempre que se trate de englobar el material en examen en un “pabulum” nutritivo, el empleo de las papas. Si su acidez puede constituir un obstáculo á la germinación del hifomiceta, se neutraliza con un baño de solución hídrica de soda. Las ventajas que motivan esta preferencia para las papas, se fundan sobre la posibilidad de contaminación del pan, el cual, como se sabe, puede contener arsénico, debido, sea al uso del ácido clorhídrico y del bicarbonato de sodio para provocar una fermentación artificial, como al agregado del alumbre, para acentuar su blancura, y á otras causas conocidas.

Hay que tener en cuenta que los arseniomicetas están siempre en condiciones de ejercer su actividad específica con la sola condición de ser puestos en presencia del arsénico que se sospecha presente. Si la materia en examen es de por sí sola ó puede transformarse en un buen medio de cultivo como por ejemplo la carne, la leche, la orina,

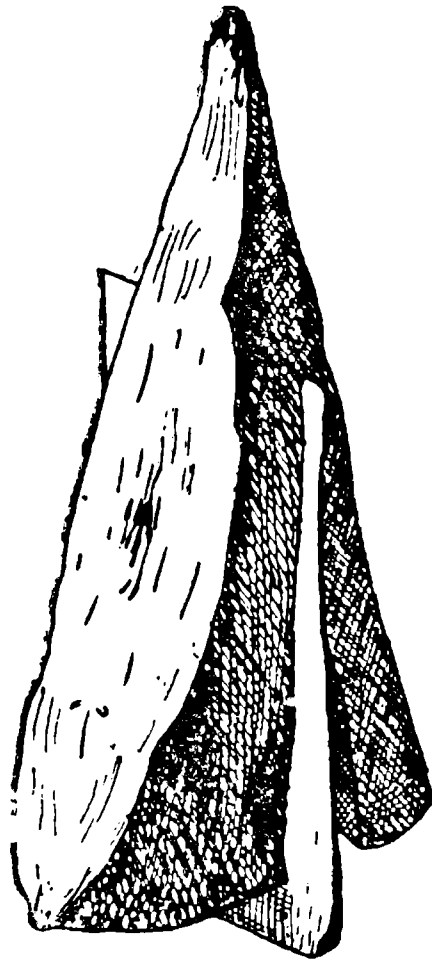
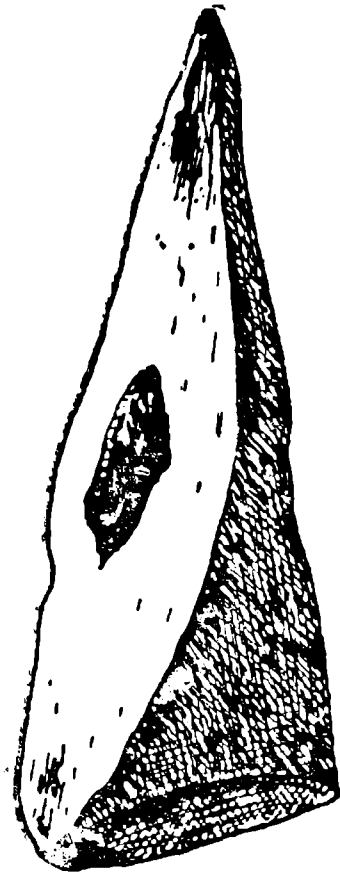


Fig. M. N.

la **cerveza**, el **vino**, las **harinas**, etc., no hay más que alcalinizar en caso de acidez, ó neutralizar en caso de excesiva alcalinidad, agregar agua, azúcar, etc.

Cuando la materia no es fácilmente adaptable al medio nutritivo, se engloba en un "pabulum" adecuado, conforme á las indicaciones precedentemente descriptas. Por último, habiendo motivos de sospechar arsenical cualquiera de las sustancias usadas ó agregadas para la formación del medio nutritivo, se procede previamente á un ensayo de control del material, libre de la sustancia en examen, sirviéndose del mismo método bioquímico.

En mis aplicaciones experimentales, tratándose de ensayos de orina, que ya por sí misma es un excelente medio de cultivo, he adoptado el método de Abel y Buttenberg, procediendo en la siguiente forma:

He practicado en cada caso un análisis químico sumario de la orina á examinar. Las que daban reacción ácida las he neutralizado, agregándoles carbonato de calcio en exceso. Luego he hecho evaporar hasta consistencia siruposa, al objeto de obtener mayor concentración, facilitando de esta manera el resultado de la bioreacción.

He colocado en matraz añadiendo toda la miga de pan, exenta de arsénico, necesario para absorberla por completo y aún para que queden en la superficie algunos granos de miga seca. He cerrado el matraz con un tapón de algodón y he esterilizado al autoclave durante 30 minutos, á una temperatura de 120° (presión de 1 ½ atmósfera) He dejado enfriar y he inoculado un pequeño fragmento de micelio de cultivos de algunos de los hon-

gos aislados, he adaptado sobre la boca del frasco y el tapón de algodón, un capuchón de goma y he colocado en estufa á la temperatura de 37°. Al cabo de 48 horas, más ó menos, he practicado la primera observación. No resultando positiva, he continuado examinando cada 24 horas, durante 14 ó 15 días. Después de este período de tiempo, y controlando siempre con alguno de los métodos químicos descriptos en este trabajo, anotaba el resultado.

Con este procedimiento uniforme he practicado todos los ensayos.

Aunque en mis aplicaciones prácticas, tratándose de análisis biosintéticos de orina, hay que excluir a priori la presencia de compuestos de Selenio y Telurio, creo necesario hacer notar que los compuestos de estos metalóides en presencia de vida microbiana pueden ser transformados en compuestos volátiles de “olor característico” Las hifas de tales microorganismos se colorean en pardo en presencia de compuestos arsenicales y en negro y rojo, respectivamente, por los de telurio y selenio.

Este fenómeno fué notado la primera vez por Maassen. Posteriormente fueron practicadas experiencias por Maggiora, Segale y Gosio.

La rapidez de la reacción en los tres metalóides es directamente proporcional á su respectivo peso atómico, mientras que su sensibilidad resulta inversamente proporcional al mismo.

El olor de los compuestos volátiles del telurio y selenio que se forma es diferente del de los compuestos arsenicales.

Además, mientras el número de los microorga-

nismos que reaccionan con los compuestos del arsénico, conforme he tenido ocasión de indicar al principio de este trabajo, es limitadísimo, se conocen ya casi 200 especies de hongos que reaccionan con los compuestos de selenio y telurio.

En cualquier caso de duda, por consiguiente, entre el arsénico, el selenio y el telurio, no queda más que, limitándose al ensayo biológico, repetir la prueba con alguno de aquellos hongos que no poseen influencia alguna sobre el arsénico.

Fundándose sobre los hechos mencionados, el profesor Gosio ha descubierto una aplicación práctica y utilísima, la **Esterilización visible**, practicada por medio de compuestos de telurio y selenio y en especial modo por el “telurito de potasio”

En un líquido que contiene en solución esta sal, se forma, en presencia de vida bacteriana, un precipitado negro ó rojizo, al cabo de poco tiempo. Creo inútil hacer notar la importancia de tal fenómeno, que abrirá seguramente y en poco tiempo, nuevos rumbos á la técnica de la esterilización, que constituye hoy en día un factor de incalculable valor para la terapéutica moderna.

ENSAYO QUIMICO

DEL GAS DE LOS ARSENIOMICETAS

La base de un ensayo químico del gas de los arseniomicetas se funda sobre la propiedad que tiene el gas de ser oxidable. Buscando los medios oxidantes más adecuados, en los cuales es luego fácil caracterizar el metalóide con sus reacciones típicas el prof. Gosio utilizó al principio el óxido de

cobre calentado al rojo durante 3 ó 4 días. Inconvenientes de índole práctica, como la pérdida de mucho tiempo, y de naturaleza técnica, como la frecuencia con que el cobre contiene arsénico, le hicieron abandonar este procedimiento.

Muy serios inconvenientes presenta también la calefacción directa del gas en tubos, á fin de obtener depósitos metálicos, sobre todo debidos á la extraordinaria cantidad de gas necesario. Se simplifica en vez enormemente el ensayo, aprovechando la enérgica propiedad oxidante del permanganato de potasio. El procedimiento es sencillo y se reduce á hacer pasar el gas que emanan los cultivos de arseniomicetas adicionados de las materias arsenicales, en una solución caliente de permanganato de potasio purísimo acidificado con ácido sulfúrico.

La operación puede durar dos ó tres días, agregando un poco de la solución oxidante á medida que se va decolorando. Al final, la solución es concentrada y tratada con ácido sulfuroso para destruir el exceso de permanganato. Libre así del reductor, se filtra y se introduce en el aparato de Marsh, procediendo al reconomiento del arsénico.

Para mayor facilidad en la ejecución del procedimiento, describo á continuación el dispositivo utilizado para la recolección del gas y su determinación con las comunes reacciones químicas:

El tubo de ensayo **A**, fig. 2, que contiene el cultivo, comunica con un frasco de Erlenmeyer **B**, que contiene una solución de permanganato de potasio acidificado con ácido sulfúrico, y que es calentado á baño-maría. Aspirando por el tubo **M**, el aire que entra por **S** pasa á través de un filtro de algodón

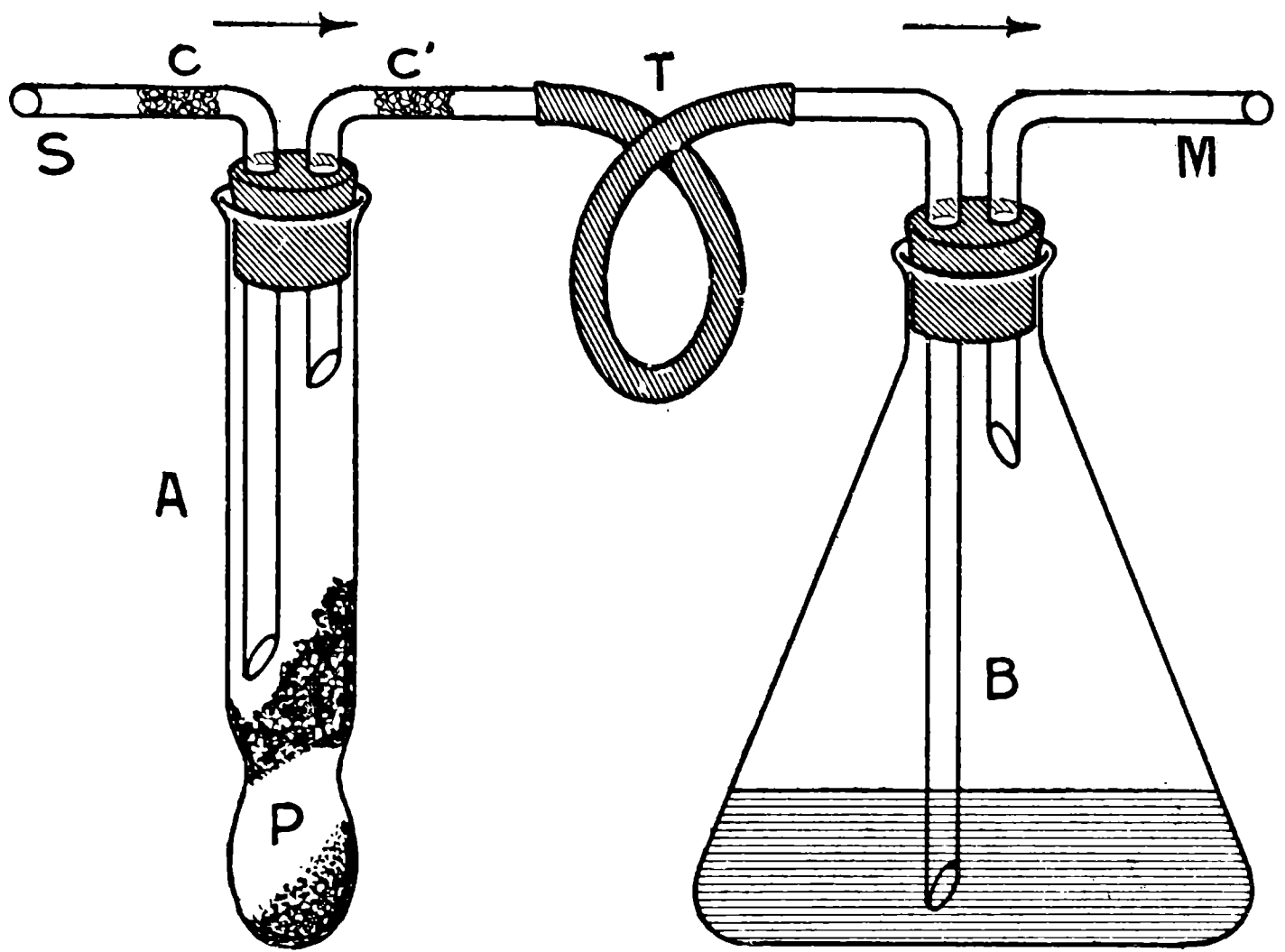


Fig. 2.

C y sale del tubo **A** cargado de gas producido por el cultivo, refiltrándose en **C'** y pasando por el tubo **T**, llega en la solución permangánica.

Queriendo, como puede observarse, tener una confirmación indiscutible de los resultados biosintéticos, con el aparato de Marsh, los cultivos de los arseniomicetas se limitarían á sustituir la destrucción de la materia orgánica, realizando, en provecho del resultado final, ventajas de un valor extraordinario. Efectivamente, sea con los métodos basados sobre la oxidación del metalóide (Brügelman, Fresenius y Babo, Gautier, etc.), como los que recuperan el arsénico por destilación bajo forma de cloruro, (Schneider, Fyfe, Fischer, etc.) que, por último, con los métodos electrolíticos (Wolff), las operaciones son largas y engorrosas, se necesitan aparatos complicados, un largo y paciente trabajo de laboratorio y, al final, en presencia de un resultado negativo, tratándose de mínimas cantidades, hay indecisión. Con el cultivo de los arseniomicetas es, al contrario, posible una diagnosis también fuera del laboratorio, considerado la facilidad de las operaciones y la modestia del material necesario.

Lanzando entonces, como elegantemente dice la distinguida doctora Neppi de Milán, un desafío á todos los aparatos químicos, á todas las varias y difíciles operaciones que hay que ejecutar para aislar de los demás compuestos el metalóide, la microscópica célula del hongo entra en el campo y sale victoriosa. Guiada, puede decirse, por un instinto, sabe buscar el arsénico hasta cuando se encuentra á distancia, también en cantidades infinitesimales (Gosio llegó á revelar gr. 0,0000001

de arsenito sódico en medio kilogramo de pan), lo engloba, separándolo de las mezclas y combinaciones más complejas que puedan imaginarse y tiene la gentileza de entregárnoslo en forma simple y fácilmente accesible al análisis.

NATURALEZA QUIMICA

DEL GAS DE LOS ARSENIOMICETAS

Desde los primeros estudios del profesor Gossio, fué caracterizado como una arsina, en base á la presencia de carbono y á su comportamiento con los álcalis.

Sería demasiado largo hacer una reseña de todos los trabajos hechos por analistas de reconocida fama respecto á la constitución química del gas de los arseniomicetas.

Las dificultades más grandes se han encontrado en este estudio, pues se trata de un gas de difícilísima manipulación, con caracteres más bien de vapor y que resulta inseparable de los líquidos á los que se hace llegar. El alcohol, el éter y el cloroformo lo absorben fácilmente, pero al evaporar el disolvente, á pesar de todas las mayores precauciones, no es posible obtener el gas libre de impurezas.

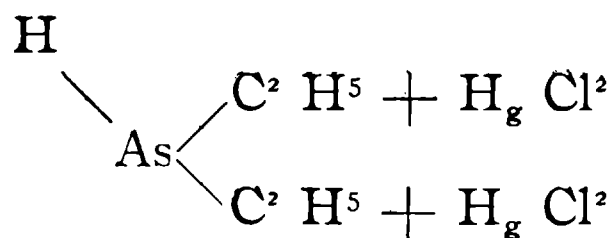
Se debe al profesor Biginelli, de Roma, la resolución de este importante problema. Haciendo pasar el gas órganometálico por el líquido de Bergé y Reychler, compuesto de:

Hg	Cl ₂	p.	12
H	Cl	» 20
H ₂	O		» 80

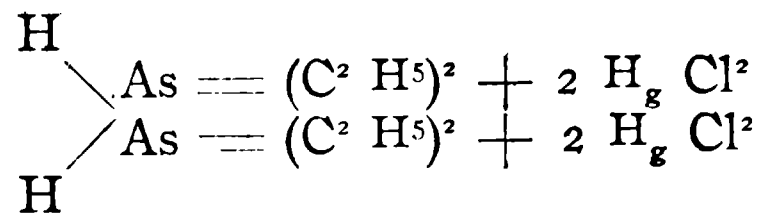
Se obtiene un depósito de cristales bien definidos, fácilmente purificables mediante simples lavajes acuosos, estables y de alto peso molecular. Deshechos entre los dedos emanan un olor á ajos característico. Su análisis cualitativo, practicado por el profesor Biginelli, demostró la presencia de mercurio, cloro, arsénico y substancias orgánicas. El análisis cuantitativo, rigurosamente practicado por el mismo Biginelli, dió los siguientes resultados:

Cl	=	20,70
Hg	=	59,35
As	=	11,26
H	=	1,56

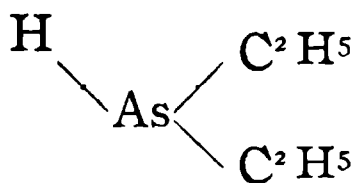
Estos datos llevan á la conclusión que la substancia en examen es el compuesto mercúrico de una arsina dietílica, con la siguiente fórmula de constitución:



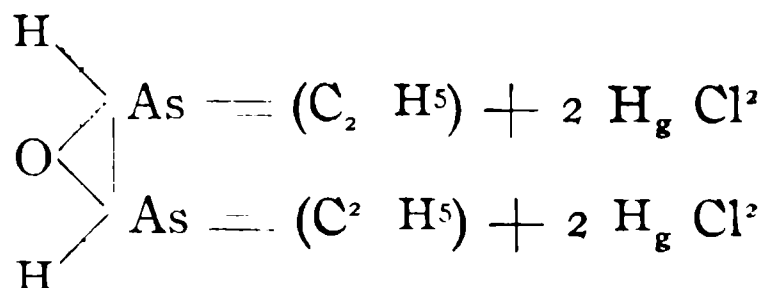
ó la fórmula doble:



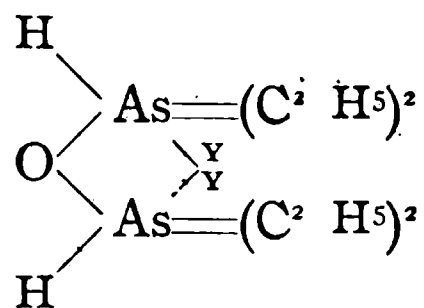
La arsina libre correspondiente, es decir el producto órganometálico volátil, que emana de los arseniomietas en presencia de arsénico, sería:



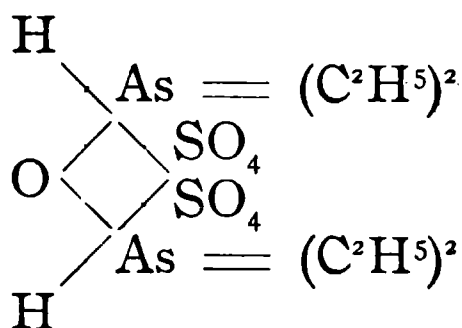
Es muy probable que la dietilarsina se forma con la condición de que sea posible al microorganismo no solo “estrinsecar” su acción específica sobre el arsénico, sino también provocar una fermentación etílica. Biginelli llegó á obtener varios derivados de este compuesto fundamental. Bajo la acción del agua, á la temperatura de 100° c., tuvo un compuesto cloromercúrico del tetraetildiarsonio:



Con la acción consecutiva de los álcalis fijos y del yodo, obtuvo el yoduro del tetraetildiarsonio:



Obtuvo también el sulfato por la sustitución de los dos átomos de Y con el radical SO_4 .



Obtuvo el ácido tetraetildicacodílico y, por fin, comprobó que, junto al compuesto mercúrico de la dietilarsina, se encuentran indicios de cloro-arseniuros de hidrargirio. Este indicio de la formación de pequeñas cantidades de hidrógeno arsenical, confirmaría la suposición hecha por Gosio al comenzar sus estudios sobre la acción de los arseniomietas:

“En las fermentaciones de los arseniomohos en presencia de compuestos fijos de arsénico pueden desenvolverse pequeñas cantidades de hidrógeno arsenical con otro compuesto mucho más importante y resultante probablemente de la asociación del metalóide á radicales alcohólicos ó aldehídicos”

Los caracteres mineralógicos de los cristales que se depositan en el líquido de Bergé y Beychler, no son menos interesantes que los datos químicos.

Ellos fueron estudiados la primera vez por Taccioni, del Instituto Mineralógico de Pavía y los datos recogidos son los siguientes:

Sistema cristalino: Triclino oloédrico.

$$a : b : c = 1,54787 : 1 : 2,37709$$

$$A=126^{\circ}8' 30'' - B=123^{\circ} 14' - C=85^{\circ} 41'30''$$

Formas observadas:

$\{100\}$	$\{010\}$	$\{001\}$	$\{\bar{1}\bar{1}0\}$	$\{\bar{1}0\bar{1}\}$
100—001				51°16'
100—010				68°27'
010—001				48°51'
001—101				96°57'
100—110				74°35'

Cristales incoloros, tabulares según (001) y ligeramente alargados según el eje **y**. El diámetro máximo raramente supera un milímetro de largo. Trazas de esfaldaduras paralelamente al pinacóide (100).

Las propiedades ópticas son caracterizadas por un eje óptico que sale de la (001) muy inclinado; una dirección de extinción sobre la misma cara (001) con el arista 001-100, un ángulo de 37°-38° hacia el ángulo **C** agudo.

APLICACIONES EXPERIMENTALES

Además del profesor Gosio, que es el verdadero descubridor de la llamada prueba biológica, todã una serie selecta de hombres de estudio de todo el mundo, como Abba, Emmerling, Brunner y Mörpurgo, Di Mattei, Abel y Buttemberg, Schmidt, Hausman, Galli Valerio, Frassi, Ghiglione, Maggiora, Maassen, Segale, Biginelli, Rosenheim, Borelli, Justo, etc., se han ocupado del argumento en trabajos científicos de valor indiscutible, con los cuales han sancionado la bondad de la bioreacción arsenical como método científico de investigación.

Si el número de autores que se han ocupado de este problema, sea por sus proyecciones interesantes y múltiples en el vasto campo de la biología, que por la importancia de sus aplicaciones prácticas, industriales y comerciales, el de los ensayos practicados y de las sustancias ensayadas no lo ha sido menos. Todo, ó casi todo, ha sido analizado por medio de la célula de los arseniomycetas. Y en todos los casos, cuando se han observado las precauciones propias de esta clase de investigaciones, se han obtenido resultados altamente satisfactorios. En muchos laboratorios europeos ocupa, por la rapidez con la cual es posible formarse un criterio exacto sobre la presencia del arsénico en un número extraordinario de materias diferentes, el puesto de reactivo de primer orden, así para ensayos previos, como para constataciones de importancia, con las cuales se demuestra la superioridad del método biosintético sobre el método químico, con la mayor evidencia. Así por ejemplo Abba, que

en un análisis de harina, pudo dar, con mucho tiempo de anticipación que otro perito, la alarma sobre su contaminación por compuestos arsenicales; y Kobert que en una investigación médico-legal, practicada sobre un cadáver exhumado después de veinte días, el resultado biológico fué tan admirable, que sirvió en la misma corte criminal, á llevar una prueba palpable del delito.

Y Kobert recomienda, precisamente como prueba objetiva químico-legal, el ensayo biosintético. Ghiglione, Chiappella, Cevey, Chiappori y Borelli en sus trabajos notables sobre el mismo argumento demuestran la superioridad del método biológico. Y en el país el doctor Felipe Justo, adoptándolo como el más práctico, seguro y rápido, ha utilizado el método biológico en la investigación de los compuestos arsenicales desprendidos de las pinturas, papeles y géneros coloreados, como causa de contaminación de la atmósfera de las habitaciones.

A parte su indiscutible valor intrínseco, el trabajo del doctor Justo tiene el mérito de haber llevado por primera vez á un laboratorio argentino, el laboratorio del Instituto de Higiene de la Facultad de Medicina de Buenos Aires, la práctica de esta clase de interesantes investigaciones y de haber hecho participar en ellas á los alumnos del curso de higiene experimental, vulgarizando, en esta forma, una verdadera conquista de la ciencia.

Modesta y limitada á mis fuerzas, quiero yo también llevar mi contribución práctica personal, y en la difícil elección del material de análisis, porque desde las substancias alimenticias á los metales, desde las aguas minerales y los medicinales al más

variado material de interés de la toxicología, desde los productos de la industria á los preparados comerciales, todo ha sido analizado, me interesé, siguiendo mi tendencia natural á las investigaciones de química aplicada á la clínica, de un problema que creo de importancia y de actualidad, es decir, la eliminación del arsénico posteriormente á la administración del 606 (diclorhidrato de dioxidiamido-arseno-benzol), ó de su novísimo sustituto, el 914 (dioxidiamidoarsenobenzol-mono-metansulfinato sódico).



Siendo la eliminación la prueba más segura de la absorción de los medicamentos, hay que tener en la debida consideración la relación con su posología. Tratándose después de medicamentos heroicos, como el Salvarsán y el Neosalvarsán, de los cuales se ignoran las transformaciones bioquímicas y á los cuales no se puede negar, por sus orígenes, un cierto grado de toxicidad, es importante determinar la duración de la eliminación, para tener un criterio sobre su permanencia en el organismo.

En general se puede afirmar que al mecanismo de acción rápida, que Ehrlich ha buscado por su preparación, corresponde una eliminación igualmente rápida. Es, á tal propósito, fácil notar la diversidad del modus operandi del nuevo remedio en relación á los preparados mercuriales en general y á los insolubles en particular.

Para estos es tanto mejor la eficacia cuanto más larga es su permanencia en el organismo. El

mercurio quedá en el organismo mucho tiempo. Paschkz y Vaida aseguran de haberlo encontrado en la orina hasta 12 años después de la cura. Welander y Oberlaender han encontrado mercurio en la orina después de siete meses. El doctor Schaefer analizando la orina de un sifilítico á quien se le había practicado un tratamiento mercurial tres años antes, ha constatado la presencia del mercurio en la orina durante cuatro meses consecutivos. El Salvarsán y el Neosalvarsán al contrario, explicando su acción rápidamente en virtud de su gran afinidad por el agente de la sífilis queda poco tiempo en el organismo y su eliminación es, por tal modo, rapidísima. Jeanselme y Bougrand han estudiado la eliminación del arsénico después de la inyección de 606 y han constatado que ella empieza á las 48 horas después de las inyecciones intramusculares de Salvarsán en suspensión neutra y que termina generalmente á los diez días. La eliminación, que se efectúa en su casi totalidad por la orina, empieza pocas horas después y llega al máximo á las 24 horas después de las inyecciones endovenosas; después disminuye, para terminar totalmente á los 4 ó 5 días. Barnstein ha notado que no todo el arsénico se elimina y se forman depósitos en el hígado, en los riñones y en el bazo.

Fischer y Hoppe han hecho investigaciones sobre la eliminación del arsénico por la orina, después de la suministración de dioxidiamido-arsenobenzol, determinando el arsénico por medio del análisis cuantitativo, bajo forma de piroarseniato de magnesio, controlando con análisis volumétrico y controlando también con el método de Marsh el

contenido en arsénico del piroarseniato de magnesio.

En individuos afectados de parálisis progresiva á los que se le había suministrado una dosis de gr. 0.30 de 606, la eliminación del arsénico por la orina terminó después de doce á catorce días. La cantidad total eliminada presentó grandes variaciones de individuo á individuo.

En tres epilépticos con buena funcionalidad renal, el arsénico terminó de ser encontrado en la orina al quinto día. En veinte y cinco individuos sifilíticos con inyecciones subcutáneas de gr. 0.30 de 606, el arsénico desapareció de la orina del quinto al décimo día.

Inyectado por vía endovenosa, el arsénico es eliminado más rápidamente y desaparece de la orina en dos ó tres días.

Alt observó en veinte y tres casos de afecciones parasifilíticas y en diez y siete casos de sífilis reciente, con inyecciones intramusculares en las regiones glúteas, de gr. 0.30 de 606, que la eliminación del arsénico en la orina llegó hasta el décimo día.

Treupel, con inyecciones de gr. 0.40 y 0.70 de 606, intramusculares, observó que la eliminación del arsénico en la orina duró en media de doce á trece días.

Otros autores, empleando el método Marsh, han obtenido idénticos resultados. De Nápoli ha constatado que después de inyecciones intramusculares de 606, el arsénico aparece en la orina durante las primeras 48 horas.

Haciendo uso de solución alcalina de 606, la

eliminación del arsénico es más rápida que empleando solución ácida ó suspensión neutra.

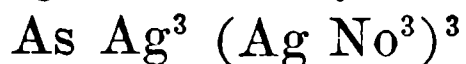
Estos autores se han servido, en sus investigaciones, de métodos bastantes buenos, pero no sin inconvenientes, como el método Marsh, Gutzeit y Baugault, etc., por los motivos que en varios puntos de este trabajo han sido enumerados, especialmente tratándose de investigaciones sobre materias orgánicas. Es por tal motivo que en mis investigaciones he elegido el método biológico que resulta, conforme he podido ampliamente comprobar, el mejor de todos y de cuyos resultados me atrevo á formular conclusiones que, espero, si no tienen el mérito de ser de gran importancia, pueden ser de bastante utilidad para los especialistas que de los preparados de Ehrlich hacen uso diario para combatir quizás la enfermedad que más profundamente afecta á la humanidad.

Las investigaciones han sido practicadas sobre la orina de doce individuos, ocho hombres y cuatro mujeres, recogidos sucesivamente con todas las precauciones del caso, á las pocas horas de la inyección la primera vez, á las doce horas después y posteriormente cada veinte y cuatro horas, hasta no obtener más la bioreacción que indicaba el término de la eliminación completa del arsénico. El último ensayo correspondiente á cada orina analizada, ha sido controlado por el método Bougault, por el método de Gutzeit y por el método de Bettendorff que describo, respectivamente, á continuación:

Método Bougault. — Este método, que fué el que sirvió á Jeanselme en sus investigaciones sobre la eliminación del arsénico por la orina, consiste

en hacer evaporar 100 cc. de orina en una cápsula de porcelana en presencia de ácido sulfúrico y ácido nítrico. Se reduce el residuo carbonizado por medio del agua hirviente y se hace evaporar el líquido resultante hasta 5 cc. Se agregan 15 cc. de una solución de 10 gr. de hipofosfito de sodio en 10 cc. de agua destilada y 200 cc. de ácido clorhídrico puro. Se calienta una media hora á baño-maría. Cuando no hay presencia de arsénico en la orina, el líquido queda completamente límpido y transparente. La más pequeña cantidad de arsénico es suficiente para enturbiarlo.

Método Gutzeit.—Este método se basa en la acción del hidrógeno arseniado sobre el nitrato de plata. Esta acción puede verificarse de dos modos distintos, según la concentración de la solución de nitrato de plata. Si se emplea una solución acuosa de esta sal en la proporción de una parte de nitrato de plata en una parte de agua destilada, la mancha que produce el hidrógeno arseniado en un papel impregnado de dicha solución es de color amarillo, que se vuelve negro por la acción del agua. El hidrógeno antimoniado produce igualmente una mancha, pero solo colorea los bordes de la parte humedecida de un color pardo oscuro ó negro. Con una solución argéntica de concentración menor la mancha originada, tanto por el hidrógeno arseniado como por el antimoniado, es de color negro. El compuesto amarillo que se forma por la acción del hidrógeno arseniado sobre el nitrato de plata y que luego se vuelve negro en contacto del agua, tendría por fórmula, según Poleck y Thümmel:



La reacción de Gutzeit es sumamente sensible,

pues 0.001 mg. de ácido arsenioso es aún reconocible. Tiene, sin embargo, el inconveniente de no ser característica del arsénico, produciendo el hidrógeno sulfurado y el fosforado cambios de coloración análogos. Además hay que evitar la presencia del gas de alumbrado y que caiga polvo sobre el papel impregnado. Es necesario operar en la oscuridad.

Flückiger y Lehmann propusieron reemplazar el nitrato de plata por el bicloruro de mercurio. Aunque la reacción del sublimado corrosivo no es estorbada por la presencia del agua y la luz, no es tan sensible como la del nitrato de plata.

La investigación se efectúa de la siguiente manera: En un tubo de ensayo un poco ancho, se echan primero 20 c. c. de orina evaporada hasta consistencia de jarabe y á la cual se ha agregado precedentemente un poco de ácido clorhídrico dejado en su contacto 4 ó 5 horas, luego un pedacito de cinc puro, libre de todo vestigio de arsénico, y después se añaden 5 c. c. de ácido sulfúrico purísimo, diluído al quinto. Inmediatamente, en el interior del tubo en su parte superior, se coloca un tapón de algodón no muy apretado, que hace las veces de un filtro. El tubo de ensayo se cubre con un pedazo de papel de filtro, perfectamente seco, sobre el cual se deposita un cristal de nitrato de plata purísimo, el cual, si hay arsénico en la orina examinada, toma primero una coloración amarilla y después negra. La reacción tarda á veces en producirse, siendo por consiguiente necesario esperar hasta una ó dos horas.

Método de Bettendorff. — En el método de Bettendorff se eliminan las causas de error pro-

ducidas por la presencia del fósforo y del antimonio, eventualmente contenidos en el material de ensayo.

La reacción de Bettendorff consiste en hacer actuar una solución clorhídrica de cloruro estañoso sobre la sustancia á ensayar, disuelta en ácido clorhídrico concentrado.

En el caso de que contenga arsénico, se produce una coloración ó un precipitado pardo. La reacción es favorecida por un calentamiento moderado. Aún no se ha probado si la coloración ó el precipitado pardo es debido á la reducción del arsénico ó á la formación del hidrógeno arseniado sólido.

Para proceder al ensayo, he preparado una solución clorhídrica de cloruro estañoso en la proporción de una parte de cloruro estañoso en dos partes de ácido clorhídrico de densidad 1,19. Para 1 c. c. de orina á ensayar, previamente acidulado con ácido clorhídrico concentrado, empleo 2,5 c. c. del reactivo y caliento ligeramente. El máximo de coloración parda se obtiene al cabo de una hora, tanto en frío como en caliente.

M. C. O. Curtman prefiere ejecutar la reacción en presencia de estaño metálico, empleando partes iguales de reactivo y de la solución á ensayar, pues obrando el estaño sobre el ácido clorhídrico desarrolla hidrógeno naciente, que favorece la reducción del compuesto arsenical. El empleo del estaño metálico tiene, sin embargo, el inconveniente de provocar igualmente la reducción de los compuestos de bismuto ó de antimonio que pudieran existir en la solución. La reacción es perjudica-

da por la presencia del mercurio, oro, telurio y selenio.

Curtman ha probado que el límite de sensibilidad de este método llega á 0.03 mg. de ácido arsenioso por centímetro cúbico.

Para que se produzca la reacción Bettendorff es indispensable la presencia de un exceso de ácido clorhídrico, cuya densidad no debe bajar en ningún caso de 1.123, pues la precipitación sería incompleta y aún dejaría de producirse.

En algunos casos he practicado la investigación del arsénico por medio del aparato de Marsh, vertiendo en él directamente la orina á ensayar y teniendo la precaución de emplear como frasco productor de hidrógeno, un frasco grande, porque las materias orgánicas de la orina producen una espuma abundantísima. La investigación del arsénico por medio del aparato de Marsh se basa en que, por la acción del ácido sulfúrico ó clorhídrico sobre el cinc, en presencia de ácido arsenioso ó arsénico, el hidrógeno naciente que se desarrolla, transforma ambos compuestos en hidrógeno arseniado gaseoso y este, al ser calentado al rojo, se desdobra en hidrógeno y arsénico metalóide ó, según Retgers, se transforma en hidrógeno arseniado sólido, que se deposita en las partes frías del tubo bajo forma de anillo negro ó parduzco, más ó menos brillante.

Estas manchas se reconocen:

- 1.º Por su color gris de acero claro.
- 2.º Por su volatilidad. Calentándolas ligeramente pueden hacerse correr de un sitio á otro del tubo.
- 3.º Porque calentadas al aire libre esparcen

un olor de ajo característico, á causa de transformarse en anhídrido arsenioso.

4.º Porque tratadas por el ácido nítrico y evaporadas á sequedad dan una materia blanca (ácido arsénico), que de antemano neutralizada por el amoniaco, produce, con el nitrato de plata, un precipitado color rojo ladrillo de arseniato de plata.

5.º Porque, finalmente, en presencia de hipoclorito de calcio se disuelven sin dejar residuo.

Debe tenerse en cuenta, en estas investigaciones, que el antimonio suministra igualmente manchas metálicas de color obscuro. Pero su aspecto mate, su color más negro, su menor volatilidad y sobre todo el hecho de que no se disuelve en el hipoclorito de calcio, son caracteres suficientes para no confundirlas con las manchas de arsénico.

Todos los ensayos bioquímicos han sido precedidos por un análisis químico sumario de cada orina, al fin de que puedan, en todo caso, ser tenidos en cuenta, en cualquier momento, los posibles fenómenos patológicos, en relación á la eliminación del arsénico y á la administración del Salvarsán ó del Neosalvarsán. He tenido también en cuenta, registrándola en cada caso, la forma de administración del compuesto arsenical de Ehrlich, es decir, la subcutánea, la intramuscular y la endovenosa que, junto con la posología del mismo, son los factores de mayor consideración y á los cuales pueden, desde el punto de vista clínico, ser de utilidad complementar este modesto trabajo en los resultados á que se arriba y que expongo en los cuadros adjuntos:

ANALISIS

ORINA A

Hombre, 45 años. Inyección endovenosa de gr.
0.40 de Salvarsán.

EXAMEN FISICO

Cantidad analizada.	250 c. c.
Color.	Am. rojizo
Olor.	Sui generis
Consistencia	Fluida
Aspecto.	Turbio
Espuma.	Persistente
Sedimento.	Escaso
Reacción.	Anfótera
Densidad á $+ 15^{\circ}$	1027

EXAMEN QUIMICO

Elementos Normales

Acidez en $H^2 SO^4$	0.441
Resíduo sólido á 100°	59.04
Urea.	24.35
Acido úrico.	0.61
Cloruros en Na Cl.	7.54
Fosfatos en $P^2 O^5$	0.868

Elementos Anormales

ALBUMINA (TRAZAS)	}	Serina.	Trazas
		Globulina.	No contiene
		Albumosa.	”
		Peptona.	”
		Mucina.	”
Glucosa.		”	
Acetona.		”	
Indicano.		Abundante	
Pigmentos biliares.		No contiene	
Acidos biliares.		”	
Hemoglobina.		”	
Urobilina.		”	
Diazo-reacción de Ehrlich		Negativa	

EXAMEN MICROSCOPICO

Pocos leucocitos. Células epitelio-pavimentosas estratificadas. Fosfato amorfo.

ENSAYO BIOQUIMICO

Positivo: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.

Negativo: 1, 2.

Duración de la eliminación del arsénico: de 7 á 8 días.

ORINA B

Hombre de 31 años. Inyección endovenosa de gr. 0,40 de Salvarsán.

EXAMEN FISICO

Cantidad analizada	300 c. c.
Color.	Am. amb.
Olor.	Lig. amon.
Consistencia.	Fluida
Aspecto.	Lig. turbio
Espuma.	Blanca
Sedimento.	Escaso
Reacción.	Acida
Densidad á + 15°	1025

EXAMEN QUIMICO

Elementos Normales

Acidez en H ² SO ⁴	1.05
Resíduo sólido á 100°	60.40
Urea.	24.33
Acido úrico.	0.65
Cloruros en Na Cl.	9.22
Fosfatos en P ² O ⁵	1.05

Elementos Anormales

ALBUMINA (NO CONTIENE)	{	Serina.	No contiene
		Globulina	”
		Albumosa	”
		Peptona.	”
		Mucina.	”
Glucosa.		”	
Acetona.		Trazas	
Indicano.		No contiene	
Pigmentos biliares.		”	
Acidos biliares.		”	
Hemoglobina.		”	
Urobilina.		”	
Diazo-reacción de Ehrlich		Negativa	

EXAMEN MICROSCOPICO

Normal

ENSAYO BIOQUIMICO

Positivo: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Negativo. —

Duración de la eliminación del arsénico: de
5 á 6 días.

ORINA C

Hombre, 27 años. Inyección endovenosa de gr. 0.30 de Salvarsán.

EXAMEN FISICO

Cantidad analizada	250 c. c.
Color.	Ambar
Olor.	Sui generis
Consistencia.	Fluida
Aspecto.	Límpido
Espuma.	Blanca
Sedimento.	Escaso
Reacción.	Acida
Densidad á + 15°	1025

EXAMEN QUIMICO

Elementos Normales

Acidez en H ² SO ⁴	1.40
Resíduo sólido á 100°	59.50
Urea.	25.33
Acido úrico.	0.50
Cloruros en Na Cl.	9.22
Fosfatos en P ² O ⁵	1.41

Elementos Anormales

ALBUMINA (NO CONTIENE)	}	Serina.	No contiene
		Globulina.	”
		Albumosa.	”
		Peptona.	”
		Mucina.	”
Glucosa.		”	
Acetona.		”	
Indicano.		”	
Pigmentos biliares.		Trazas	
Acidos biliares.		No contiene	
Hemoglobina.		”	
Urobilina.		”	
Diazo-reacción de Ehrlich		Negativa	

EXAMEN MICROSCOPICO

Células plano-pavimentosas. Cristales de ácido úrico. Urato ácido de sodio. Oxalato de calcio y ácido hipúrico. No se observan leucocitos ni eritrocitos.

ENSAYO BIOQUIMICO

Positivo: 1, 2, 3, 4, 5.

Negativo:

Duración de la eliminación del arsénico: de 3 á 4 días.

ORINA D

Hombre, de 53 años. Inyección intramuscular de gr. 0,50 de Salvarsán.

EXAMEN FISICO

Cantidad analizada.	500 c. c.
Color.	Am. rojizo
Olor.	Sui generis
Consistencia.	Fluida
Aspecto.	Lig. turbio
Espuma.	Amarillenta
Sedimento.	Regular
Reacción.	Acida
Densidad á $+ 15^{\circ}$	1027

EXAMEN QUIMICO

Elementos Normales

Acidez en $H^2 SO^4$	1.99
Resíduo sólido á 100°	63.50
Urea.	27.46
Acido úrico.	0.65
Cloruros en Na Cl	9.25
Fosfatos en $P^2 O^5$	2.33

Elementos Anormales

ALBUMINA (NO CONTIENE)	}	Serina.	No contiene
		Globulina.	”
		Albumosa.	”
		Peptona.	”
		Mucina.	”
Glucosa.		”	
Acetona.		”	
Indicano.		Trazas	
Pigmentos biliares.		”	
Acidos biliares.		”	
Hemoglobina.		No contiene	
Urobilina.		”	
Diazo-reacción de Ehrlich		Negativa	

EXAMEN MICROSCOPICO

Abundantes cristales de ácido úrico y urato ácido de sodio. Oxalato de calcio. Células epiteliales pavimentosas y bastantes filamentos epiteliales.

ENSAYO BIOQUIMICO

Positivo: 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16.

Negativo: 1, 2, 3.

Duración de la eliminación del arsénico: de 12 á 13 días.

ORINA E

Hombre, 39 años. Inyección endovenosa de gr. 0.60 de Neosalvarsán.

EXAMEN FISICO

Cantidad analizada.	375 c. c.
Color.	Am. pálido
Olor.	Sui generis
Consistencia.	Fluida
Aspecto.	Lig. turbio
Espuma.	Blanca
Sedimento.	Escaso
Reacción.	Acida
Densidad á $+ 15^{\circ}$	1026

EXAMEN QUIMICO

Elementos Normales

Acidez en $H^2 SO^4$	1.33
Resíduo sólido á 100°	49.50
Urea.	26.25
Acido úrico.	0.55
Cloruros en Na Cl	9.05
Fosfatos en $P^2 O^5$	1.95

Elementos Anormales

ALBUMINA (TRAZAS)	}	Serina.	No contiene
		Globulina.	”
		Albumosa.	”
		Peptona.	”
		Mucina.	Trazas
Glucosa.		No contiene	
Indicano.		Trazas	
Acetona.		No contiene	
Pigmentos biliares.		”	
Acidos biliares.		”	
Hemoglobina.		”	
Urobilina.		”	
Diazo-reacción de Ehrlich		Negativa	

EXAMEN MICROSCOPICO

Leucocitos en regular cantidad. No se observan eritrocitos. Células epiteliales plano-pavimentosas. Cristales de ácido úrico y urato ácido de sodio. Oxalato de calcio.

ENSAYO BIOQUIMICO

Positivo: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8.

Negativo: 1.

Duración de la eliminación del arsénico: de 5 á 6 días.

ORINA F

Hombre, 22 años. Inyección endovenosa de gr.
0.60 de Neosalvarsán.

EXAMEN FISICO

Cantidad analizada.	250 c. c.
Color	Ambar
Olor.	Sui generis
Consistencia.	Fluida
Aspecto.	Límpido
Espuma.	Blanca
Sedimento.	Regular
Reacción.	Acida
Densidad á $+ 15^{\circ}$	1027

EXAMEN QUIMICO

Elementos Normales

Acidez en $H^2 SO^4$	1.75
Resíduo sólido á 100°	59.59
Urea.	26.35
Acido úrico.	0.55
Cloruros en Na Cl	2.26
Fosfatos en $P^2 O^5$	2.11

Elementos Anormales

ALBUMINA (NO CONTIENE)	}	Serina.	No contiene
		Globulina	”
		Albumosa	”
		Peptona.	”
		Mucina.	”
Glucosa.			”
Acetona.			”
Indicano.			”
Pigmentos biliares.			”
Acidos biliares.			”
Hemoglobina.			”
Urobilina.			”
Diazo-reacción de Ehrlich			Negativa

EXAMEN MICROSCOPICO

Normal

ENSAYO BIOQUIMICO

Positivo: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8.

Negativo:..

Duración de la eliminación del arsénico: de
5 á 6 días.

ORINA G

Hombre, 40 años. Inyección endovenosa de gr. 0.60 de Neosalvarsán.

EXAMEN FISICO

Cantidad analizada.	400 c. c.
Color.	Ambar
Olor.	Sui generis
Consistencia.	Fluida
Aspecto.	Límpido
Espuma.	Blanca
Sedimento.	Regular
Reacción.	Acida
Densidad á $+ 15^{\circ}$	1029

EXAMEN QUIMICO

Elementos Normales

Acidez en $H^2 SO^4$	1.44
Resíduo sólido á 100°	57.20
Urea.	29.11
Acido úrico.	0.60
Cloruros en Na Cl	9.50
Fosfatos en $P^2 O^5$	2.75

Elementos Anormales

ALBUMINA (NO CONTIENE)	{	Serina.	No contiene
		Globulina.	”
		Albumosa.	”
		Peptona.	”
		Mucina.	”
Glucosa.		”	
Acetona.		”	
Indicano.		Trazas	
Pigmentos biliares		No contiene	
Acidos biliares.		”	
Hemoglobina.		”	
Urobilina.		”	
Diazo-reacción de Ehrlich		Negativa	

EXAMEN MICROSCOPICO

Abundancia de urato ácido de sodio y ácido úrico. Oxalato de calcio. Ningún elemento anormal.

ENSAYO BIOQUIMICO

Positivo: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Negativo:

Duración de la eliminación del arsénico: de 5 á 6 días.

ORINA H

Hombre, 26 años. Inyección intramuscular de gr. 0,50 de Salvarsán.

EXAMEN FISICO

Cantidad analizada.	300 c. c.
Color.	Am. rojizo
Olor.	Sui generis
Consistencia.	Fluida
Aspecto.	Lig. turbio
Espuma.	Blanca
Sedimento.	Regular
Reacción.	Acida
Densidad á $+ 15^{\circ}$	1027

EXAMEN QUIMICO

Elementos Normales

Acidez en $H^2 SO^4$	1.91
Resíduo sólido á 100°	58.70
Urea.	26.33
Acido úrico.	0.50
Cloruros en Na Cl	8.25
Fosfatos en $P^2 O^5$	2.50

Elementos Anormales

ALBUMINA (NO CONTIENE)	{	Serina.	No contiene
		Globulina.	”
		Albumosa.	”
		Peptona.	”
		Mucina.	”
Glucosa.		”	
Acetona.		”	
Indicano.		”	
Pigmentos biliares		”	
Acidos biliares.		”	
Hemoglobina.		”	
Urobilina.		”	
Diazo-reacción de Ehrlich		Negativa	

EXAMEN MICROSCOPICO

Normal

ENSAYO BIOQUIMICO

Positivo: 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15.

Negativo: 1, 2, 3.

Duración de la eliminación del arsénico: de 11 á 12 días.

ORINA |

Mujer, 36 años. Inyección endovenosa de gr.
0.30 de Salvarsán.

EXAMEN FISICO

Cantidad analizada.	280 c. c.
Color.	Amar. rojizo
Olor.	Sui generis
Consistencia.	Fluida
Aspecto.	Turbio
Espuma.	Amarillenta.
Sedimento.	Regular
Reacción.	Acida
Densidad á + 15°	1029

EXAMEN QUIMICO

Elementos Normales

Acidez en H ² SO ⁴	1.45
Resíduo sólido á 100°	53.26
Urea.	28.32
Acido úrico.	0.60
Cloruros en Na Cl	9.50
Fosfatos en P ² O ⁵	2.42

Elementos Anormales

ALBUMINA (CONTIENE)	}	Serina.	No contiene
		Globulina.	”
		Albumosa.	”
		Peptona.	”
		Mucina.	Contiene
Glucosa.		No contiene	
Acetona.		”	
Indicano.		Abundante.	
Pigmentos biliares		Trazas	
Acidos biliares.		No contiene	
Hemoglobina.		”	
Urobilina.		”	
Diazo-reacción de Ehrlich		Negativa	

EXAMEN MICROSCOPICO

Se observa una regular cantidad de leucocitos. Algunos eritrocitos. Filamentos y células epiteliales en bastante cantidad. No se observan elementos renales.

ENSAYO BIOQUIMICO

Positivo: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12.

Negativo: 1, 2.

Duración de la eliminación del arsénico: de 9 á 10 días.

ORINA L

Mujer, 26 años. Inyección endovenosa de gr.
0,30 de Salvarsán.

EXAMEN FISICO

Cantidad analizada.	300 c. c.
Color.	Am. rojizo
Olor.	Sui generis
Consistencia.	Fluida
Aspecto.	Lig. turbio
Espuma.	Blanca
Sedimento.	Escaso
Reacción.	Acida
Densidad á $+ 15^{\circ}$	1027

EXAMEN QUIMICO

Elementos Normales

Acidez en H^2SO^4	1.45
Resíduo sólido á 100°	61.50
Urea.	26.20
Acido úrico.	0.49
Cloruros en Na Cl	8.50
Fosfatos en P^2O^5	2.31

Elementos Anormales

ALBUMINA (NO CONTIENE)	{	Serina .	No contiene
		Globulina .	”
		Albumosa .	”
		Peptona .	”
		Mucina .	”
Glucosa .		”	
Acetona .		”	
Indicano		Abundante	
Pigmentos biliares		No contiene	
Acidos biliares .		”	
Hemoglobina .		”	
Urobilina .		”	
Diazo-reacción de Ehrlich		Negativa	

EXAMEN MICROSCOPICO

Normal

ENSAYO BIOQUIMICO

Positivo: 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Negativo:.....

Duración de la eliminación del arsénico: de
3 á 4 días.

ORINA M

Mujer, 21 años. Inyección endovenosa de gr. 0.60 de Neosalvarsán.

EXAMEN FISICO

Cantidad.	250 c. c.
Color.	Ambar
Olor.	Sui generis
Consistencia.	Fluida
Aspecto.	Límpido
Espuma	Blanca
Sedimento.	Escasa
Reacción.	Acida
Densidad á + 15°	1025

EXAMEN QUIMICO

Elementos Normales

Acidez en $H^2 SO^4$	1.40
Resíduo sólido á 100°	49.80
Urea.	25.55
Acido úrico.	0.50
Cloruros en Na Cl	9.33
Fosfatos en $P^2 O^5$	2.06

Elementos Anormales

ALBUMINA (NO CONTIENE)	}	Serina.	No contiene
		Globulina.	”
		Albumosa.	”
		Peptona.	”
		Mucina.	”
Glucosa.		”	
Acetona.		”	
Indicano		Trazas	
Pigmentos biliares.		No contiene	
Acidos biliares.		”	
Hemoglobina.		”	
Urobilina.		”	
Diazo-reacción de Ehrlich		Negativa	

EXAMEN MICROSCOPICO

Normal

ENSAYO BIOQUIMICO

Positivo: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11.

Negativo: 1.

Duración de la eliminación del arsénico: de
9 á 10 días.

ORINA N

Mujer, 30 años. Inyección intramuscular de gr. 0,40 de Neosalvarsán.

EXAMEN FISICO

Cantidad.	450 c. c.
Color.	Am. claro
Olor.	Lig. amon.
Consistencia.	Fluida
Aspecto.	Lig. turbio
Espuma	Persistente
Sedimento.	Regular
Reacción.	Acida
Densidad á + 15°	1027

EXAMEN QUIMICO

Elementos Normales

Acidez en H ² SO ⁴	1.96
Resíduo sólido á 100°	62.37
Urea.	24.49
Acido úrico.	.060
Cloruros en Na Cl	11.48
Fosfatos en P ² O ⁵	2.23

Elementos Anormales

ALBUMINA (TRAZAS)	}	Serina.	Trazas
		Globulina.	”
		Albumosa.	No contiene
		Peptona.	”
		Mucina.	”
Glucosa.		”	
Acetona.		”	
Indicano		”	
Pigmentos biliares.		”	
Acidos biliares.		”	
Hemoglobina.		”	
Urobilina.		”	
Diazo-reacción de Ehrlich		Negativa	

EXAMEN MICROSCOPICO

Abundantes epitelios plano-pavimentosos y pequeños cilindros hialinos y granuloso.

ENSAYO BIOQUIMICO

Positivo: 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18.

Nagativo: 1, 2, 3, 4.

Duración de la eliminación del arsénico: de 13 á 14 días.

CONCLUSIONES

Conforme he tenido oportunidad de indicar en otro lugar, el objeto de las investigaciones que emprendí, era contribuir, en el límite de mis fuerzas, al reconocimiento del arsénico en la orina, después de la administración del Salvarsán (606) y del Neosalvarsán (914) por el método biológico del profesor Gosio.

La elección de este método me fué sugerida por el carácter de novedad que tendrían mis investigaciones y por la vulgarización de un método que, en el caso especial, si no tuviera otro mérito, tendría el de ser más fácilmente practicable, en razón del tiempo y á la facilidad de la técnica, sin nada disminuir en su seriedad como método analítico de investigación. A tal propósito debo recordar que contribuyó no poco en la elección de este método la influencia ejercida sobre mi espíritu por una frase de Autenrieth (Venenos y Medicamentos) que me impresionó por su singular firmeza de expresión:

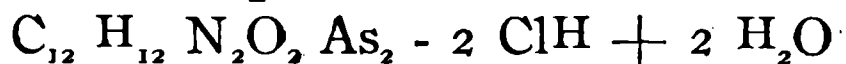
“A pesar de su empleo casi limitado, el método biológico es extraordinariamente sensible, supera los métodos químicos más conocidos, como el de Bettendorff y puede igualarse con la sensibilidad de las pruebas de Marsh y de Gutzeit”

Los resultados obtenidos me permiten afirmar que, en la práctica ofrece, con toda evidencia, ventajas indiscutibles sobre los métodos químicos en general, especialmente bajo el punto de vista clínico, es decir, la posibilidad de poder contar con un dato de gran importancia, sin tener las complicaciones de aparatos é investigaciones difíciles, en el menor tiempo posible y con el máximo de la atencibilidad de la prueba. La sola constatación que la eliminación del arsénico ensayada con el método biológico duró mucho más de cuanto resulta de las observaciones practicadas por métodos químicos, bastaría por sí sola á llamar la atención sobre la extraordinaria electividad químico-biológica de los arseniomycetas que, con toda evidencia, se demuestran los reactivos más sensibles que puedan imaginarse.

Comprendiendo que hubiera salido afuera de los límites de este modesto trabajo, destinado á llenar el último requisito que exige una disposición reglamentaria, he evitado de tratar el arsénico bajo el punto de vista de sus numerosísimos derivados orgánicos, hasta al Salvarsán (606) y al Neosalvarsán (914). Ya se sabe que la terapéutica de Ehrlich, la quimioterapia, al estudio de la cual ha empleado 25 años de su existencia, tiene por base el principio del parasitotropismo, es decir afinidad del medicamento por los parásitos sin alguna influencia sobre las células orgánicas, es decir, medicamentos no organótopos.

De estos conceptos nació primero el 606 que, no siendo más que una simple indicación numérica de las sucesivas preparaciones, químicamente es el diclorhidrato del dioxidiamido-arseno-benzol. Es

un polvo amarillo que se disuelve en el agua comunicándole reacción fuertemente ácida. Su riqueza en arsénico corresponde á la fórmula:



Posteriormente el profesor Ehrlich observó que los sulfoxilatos del aldehído fórmico pueden impedir por algún tiempo la autooxidación de las soluciones de Salvarsán. Los trabajos, continuados en este sentido, han conducido á un nuevo derivado del Salvarsán, obtenido por la acción de un sulfoxilato del aldehído fórmico sobre el dioxidiamido-arseno-benzol, al cual se ha dado el nombre de Neosalvarsán, ó la representación numérica de 914. El Neosalvarsán contiene, como principio activo, además de sales inorgánicas, dioxidiamido-arseno-benzol-mono-metansulfinato sódico.



Es un polvo amarillento, de olor característico, que se disuelve en el agua muy fácilmente, dando soluciones de reacción completamente neutra.

completamente neutra.

Con relación á la riqueza en arsénico corresponden:

0,15 grs.	“Neosalvarsan”	(Dosis I)	=	0,1 grs.	“Salvarsan”
0,3	»	(» II)	=	0,2	»
0,45	»	(» III)	=	0,3	»
0,6	»	(» IV)	=	0,4	»
0,75	»	(» V)	=	0,5	»
0,9	»	(» VI)	=	0,6	»

Después de esta corta digresión, solo me queda resumir los resultados de mis investigaciones, complementando los que han sido indicados en otros puntos de este trabajo, conforme se ha ofrecido la oportunidad.

Debo hacer notar que no me ha sido posible obtener orina de algún individuo á quien se hubiera practicado inyecciones de 606 ó de 914 por vía subcutánea. Los médicos justamente temen el peligro de las infiltraciones empleando esta forma de administración del compuesto arsenical de Ehrlich.

Los ensayos bioquímicos practicados, en número de 125, lo han sido sobre la orina de nueve sífilíticos á quien se les había practicado inyecciones endovenosas y de tres sífilíticos con inyecciones intramusculares.

Del total de las orinas examinadas, 8 pertenecieron á hombres y 4 á mujeres. El medicamento usado fué en 7 casos el Salvarsán y en 5 el Neosalvarsán.

El total de las investigaciones bioquímicas fué practicado durante 19 ó 20 días, con resultados siempre satisfactorios.

El material de examen proviene del Hospital Torcuato de Alvear, de las salas números II, III, IV, VI, XI, XII, XIX y XX.

El control con los métodos químicos descriptos, ha confirmado siempre el resultado biológico.

Los resultados han sido positivos, desde la primera prueba, en 5 casos.

En los demás han sido positivos de la 2.^a hasta la 4.^a prueba.

Los casos positivos de la primera serie pertenecen todos á inyecciones endovenosas; los segundos á inyecciones intramusculares.

El máximo de la duración de la eliminación del arsénico por la orina ha llegado hasta la 18.^a prueba.

Comparando los datos obtenidos por ensayos

practicados exclusivamente por métodos químicos, no puede dejarse de notar que con el método biológico se observa durante un mayor número de pruebas.

Este hecho no puede ser atribuido sinó á la extrema sensibilidad del reactivo viviente ó, quizás, á una mayor afinidad químico-biológica que podría poseer el compuesto arsenical en la forma en que viene eliminado por la orina, con la célula que de él se apropia para transformarlo y denunciarlo á quien lo investiga por su medio.

Resumiendo pues, llego á las siguientes

CONCLUSIONES:

1.º El método biológico es preferible á los métodos químicos, especialmente tratándose de investigaciones de interés clínico, en las cuales es útil y necesario, con el máximo de la atendibilidad de la prueba, la mayor rapidez en su ejecución.

2.º La eliminación del arsénico por la orina empieza muy pronto.

3.º La duración de la eliminación del arsénico, ensayada con el método bioquímico, dura más que cuanto resulta de las observaciones practicadas por los métodos químicos.

4.º La eliminación del arsénico por la orina termina más pronto cuando el compuesto arsenical de Ehrlich ha sido suministrado por vía endovenosa que cuando lo ha sido por vía intramuscular.

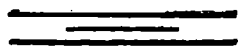
BIBLIOGRAFIA

- Scienza Pratica.—Periódico científico, Milano.
Febrero (1908).
- Pasteur.—Etudes sur la bière. París (1876).
- G. F. Schaefer.—Investigaciones sobre la existencia normal del arsénico en el organismo humano. Buenos Aires (1904).
- Autenrieth. — Reconocimientos de venenos.
Friburgo (1908).
- Barillot.—Chimie légale. París (1894).
- Di Mattei.—L'arsenico nei suoi rapporti con la medicina legale.
- Gosio. — Revista d'igiene e sanità pubblica.
Ministro dell'Interno. Roma.
- Gosio. — Bioreazioni dell'arsenico, Tellurio e Selenio.—Roma.
- I. Guareschi.—Zoochimica. Torino (1898).
- Bodín.—Hongos parásitos.
- Durañona y Domínguez. — Apuntes de Botánica Médica.
- Haumann Merck.—Botánica.
- Belzing.—Anatomie e Physiologie Vegetale.
- Besson.—Technique Microbiologique.
- Trabut.—Botanique Medicale.
- Van Tieghem.—Traité de Botanique.
- Bielon.—Biologie Medicale (Revue mensuelle).
- Ugolini.—Morfologia Vegetale.

F. A. Justo.—Los compuestos arsenicales desprendidos de las pinturas, papeles, géneros, etc., coloreados, como causa de contaminación de la atmósfera de las habitaciones y su investigación por el método biológico.

Ehrlich.—La Chemioterapia Sperimentale della Spirillosi.

F. De Nápoli.—Il 606 nel laboratorio e nella pratica.



PROPOSICIONES ACCESORIAS

- I HIDRÓLISIS DE LOS ALBUMINÓIDES
- II ESTERILIZACIÓN VISIBLE
- III LOS CACODILATOS DESDE EL PUNTO DE VISTA
TERAPÉUTICO

La Plata, 25 de Agosto de 1913.

Recibida en el día de la fecha, constando de 84 fojas; por disposición del señor director, pase á informe del señor jefe interino de la Escuela de Química y Farmacia, doctor Pedro T. Vignau.

SALV. DEBENEDETTI.

SECRETARIO

La Plata, 26 de Agosto de 1913.

Pase á estudio de la comisión examinadora de tesis y de reválida de Química y Farmacia, debiendo expedirse dentro del término de un mes y fijar las proposiciones accesorias reglamentarias.

PEDRO T. VIGNAU.

La Plata, 20 de Septiembre de 1913.

Los miembros de las Comisión examinadora que subscriben, opinan que la presente tesis puede ser aceptada.

Enrique Herrero Ducloux, Juan Carlos Delfino, Guillermo F. Schaefer, Enrique Poussart, Alejandro Cogliati.



0
T
0