

LOS BARBITURICOS y SU TRANSFORMACION EN ACIDO SULFOCIANHIDRICO

· POR LOS DOCTORES

ROGELIO CARRATALÁ y DANILO C. VUCETICH

Desde que Chelle, en 1919, descubriera la transformación del CNH en las vísceras en putrefacción, numerosos autores han estudiado la posibilidad de que la presencia de SCNH se deba a la ingestión de otras sustancias, para evitar con ello los posibles errores de interpretación en el análisis toxicológico.

Conocemos hoy numerosos mecanismos de desintegración o de hidrólisis que permiten encontrar SCNH en las vísceras.

Así, por ejemplo, las crucíferas contienen un complejo glucósido que por hidrólisis diastásica forma éteres sales del ácido sulfocianico. Los gramos de mostaza contienen también otro glucósido que por hidrólisis bajo la influencia de la mirosina desprende isosulfocianato de alilo que no da las reacciones del SCNH pero que siempre se acompaña de pequeñas cantidades de sulfocianuro de alilo con franca reacción positiva.

Muchas otras sustancias nos dan también al ingerirlas CNH y sabemos su posible transformación en ácido sulfocianhídrico. Ultimamente, Kohn Abrest señaló la transformación post mortem de los barbitúricos ingeridos en ácido sulfocianhídrico y es a ella que nos referimos en este trabajo.

ORIGENES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA.

En el año 1930, Kohn Abrest y sus colaboradores (1) señalaron el hecho de que en el curso de la putrefacción cada-

vérica los derivados barbitúricos daban nacimiento al ácido sulfocianhídrico.

En efecto, durante el curso de investigaciones judiciales, comprobaron la presencia de ácido cianhídrico disimulado en vísceras de personas que habían ingerido barbitúricos del tipo del Veronal, Dial y Gardenal. Este hecho, llevó a los autores a investigar experimentalmente si la putrefacción transforma a los barbitúricos en derivados del ácido cianhídrico.

Los ensayos que efectuaron in vitro sobre sangre de cerdo adicionado de 0.2 % de Veronal, Dial y Gardenal, le permitieron comprobar al cabo de 30 días de putrefacción la presencia de ácido cianhídrico disimulado. Igualmente, en los ensayos in vitro efectuados sobre cobayos previamente intoxicados con los mismos barbitúricos, comprobaron la producción de ácido cianhídrico disimulado después de 20 días de putrefacción. Estos resultados experimentales fueron comprobados por los autores en casos humanos de intoxicación. En una observación de envenenamiento grave con 3 gramos de Gardenal se efectuó el análisis toxicológico de la sangre obtenida en la sangría terapéutica. Al estado fresco, esta sangre no dió presencia de ácido cianhídrico disimulado; pero en cambio 15 días después dió 0.0054 gr. En otra observación de una intoxicación mortal por 4 gr. 80 de Dial se comprobó después de 15 días de putrefacción la presencia de ácido cianhídrico disimulado.

En el mismo año, G. Vitte (2) llegaba al mismo resultado, añadiendo que la transformación barbitúrica en ácido sulfocianhídrico no es función de la cantidad de hidrógeno sulfurado presente.

Sabido es que Chelle (3) y posteriormente Esteve (4) demostraron la influencia del hidrógeno sulfurado en la transformación del ácido cianhídrico en sulfocianhídrico y, por lo tanto, el mecanismo de la transformación de los barbitúricos en ácido sulfocianhídrico debería ser diferente al del ácido cianhídrico.

En el año 1932, Rabat García (5) comprobó la presencia de ácido sulfocianhídrico en las vísceras de un intoxicado con barbitúricos y, controlando las experiencias de Kohn Abrest, llegó a sus mismos resultados.

En 1935, Orella (6) (7), estudió el problema de la transformación barbitúrica empleando su método de investigación de CNSH (8) y llegó a conclusiones diferentes, es decir que no comprobó la presencia de ácido sulfocianhídrico en las vísceras putrefactas de animales previamente intoxicados con barbitúricos.

En 1936, Drouin (9) en el Laboratorio del Profesor Dou-
ris, hace un estudio profundo sobre el tema obteniendo resultados negativos. Con anterioridad, en el mismo laboratorio, Mademoiselle Plessis estudió el mecanismo de la desintegración de las veronalidas, repitiendo las experiencias fundamentales de Mademoiselle Villard pero sin obtener ninguno de los resultados indicados y debió renunciar a seguir sus investigaciones.

En el año 1938, R. Montessi (10) usando para la investigación del ácido sulfocianhídrico los métodos de Chelle y Orella, no comprobó tampoco la producción de ácido sulfocianhídrico.

Esta breve síntesis de los trabajos efectuados justifican nuestro deseo de aportar nuevos datos experimentales a los ya publicados por los diferentes autores. Repitiendo algunas de sus experiencias y siguiendo sus indicaciones hemos efectuado una serie de ensayos in vitro e in vivo para controlar sus resultados y formar criterio propio en esta cuestión.

METODOS ANALITICOS EMPLEADOS.

Investigación de CNH libre: Se efectuó por el clásico método de la destilación, es decir, con un aparato compuesto de un balón provisto de una ampolla de decantación y de un deflegmador que se conecta a un refrigerante terminado por un burbujeador de extremo capilar con dos ampollitas de seguridad. La destilación se efectuó en medio de ácido

fosfórico recogiendo el destilado sobre una solución de hidróxido de sodio al 30%. Sobre esta solución se investigó el ácido cianhídrico por la reacción del azul de Prusia, siguiendo la técnica de Chelle.

Investigación de ácido cianhídrico combinado: Se empleó la técnica de Chelle y Orella, indistintamente.

Técnica de Chelle: Después de practicar la destilación simple en medio fosfórico con el aparato indicado anteriormente, se añadió al balón ácido pícrico en polvo en la proporción del 5% del peso de las vísceras. Se agita la mezcla enérgicamente y se deja en reposo hasta el día siguiente. Se filtra por gasa y el filtrado se lleva al aparato de Chelle.

Técnica de Orella: Hemos usado la técnica original de Orella (8) o sea la destilación simple y una segunda destilación en el mismo aparato, previo agregado de solución de cromato de potasio al 10% y ácido sulfúrico al 20%.

ENSAYOS IN VITRO.

Los barbitúricos ensayados fueron los siguientes: Amital sódico, Gardenal, Somnifeno, Veronal, Luminal, Seconal, Dial y Prominal.

La investigación previa de ácido cianhídrico y sulfocianhídrico sobre 0. gr. 5 de cada una de las muestras dió resultado negativo.

Los ensayos se efectuaron de la siguiente manera: 400 .c c. de sangre de cerdo adicionada de 0.2% de barbitúricos disueltos en una solución débilmente alcalina; 400 c. c. de caldo de vacuno (obtenido dejando macerar pesos iguales de carne picada y agua destilada) adicionado de 0. gr. 5 de barbitúrico. Cada una de las muestras fué examinada al estado fresco y luego se abandonaron en frascos mal cerrados durante un período de 30-35 días a la temperatura del laboratorio. Las muestras se prepararon escalonadamente para permitir los análisis correspondiente. Al cabo del tiempo indicado, se practicó nuevamente la investigación de ácido cianhídrico y sulfocianhídrico. En todos los casos, el resultado fué absolutamente negativo. (Cuadro I).

CUADRO I

Medio	Droga	Examen en fresco		Exámen a los 30 - 35 días	
		CNH	SCNH	CNH	SCNH
Sangre de cerdo	Testigo	0	0	0	0
Caldo de vacuno	Testigo	0	0	0	0
Sangre de cerdo	0.2 % amitil sódico	0	0	0	0
Id. id.	0.2 % gardenal	0	0	0	0
Id. id.	0.2 % veronal	0	0	0	0
Id. id.	0,2 % somnifeno	0	0	0	0
Id. id.	0.2 % luminal	0	0	0	0
Id. id.	0.2 % prominal	0	0	0	0
Id. id.	0.2 % seconal	0	0	0	0
Id. id.	0.2 % dial	0	0	0	0
Caldo de vacuno	0.5 % amitil sódico	0	0	0	0
Id. id.	0.5 % gardenal	0	0	0	0
Id. id.	0.5 % veronal	0	0	0	0
Id. id.	0.5 % somnifeno	0	0	0	0
Id. id.	0.5 % luminal	0	0	0	0
Id. id.	0.5 % prominal	0	0	0	0
Id. id.	0.5 % seconal	0	0	0	0
Id. id.	0.5 % dial	0	0	0	0

ENSAYOS IN VIVO

Pese al resultado negativo de los ensayos in vitro efectuamos una serie de ensayos in vivo con el fin de contralorar esas experiencias.

Un lote de 10 cobayos fué intoxicado con 2 gramos de diferentes barbitúricos en poción gomosa y por vía oral. Los animales mueren en un término medio de 60 minutos con la sintomatología característica.

Muertos los animales se extraen las vísceras y sobre el 40% de ellas se efectuó un exámen en fresco y el 60% restante se guardó en frascos mal cerrados durante 30-35 días a la temperatura del laboratorio, practicándose entonces un nuevo análisis.

Las mismas experiencias se repitieron sobre ocho conejos intoxicados con 3 gramos de barbitúricos en las mismas condiciones y en el mismo tiempo.

Los animales fueron intoxicados uno cada dos días, escalonadamente para permitir el análisis correspondiente.

Los resultados obtenidos fueron también absolutamente negativos. (Cuadro II).

CUADRO II

Animal.	Droga	Peso de las vísceras	Examen en fresco		Exámen a los 30-35 días	
			CNH	SCNH	CNH	SCNH
Cobayo	Testigo	172 gr.	0	0	0	0
Cobayo	Testigo	518 gr.	0	0	0	0
Cobayo	Amital	165 gr.	0	0	0	0
Cobayo	Somnifeno	210 gr.	0	0	0	0
Cobayo	Somnifeno	386 gr.	0	0	0	0
Cobayo	Dial.	150 gr.	0	0	0	0
Cobayo	Dial.	175 gr.	0	0	0	0
Cobayo	Dial.	325 gr.	0	0	0	0
Cobayo	Dial.	200 gr.	0	0	0	0
Cobayo	Prominal	275 gr.	0	0	0	0
Cobayo	Prominal	450 gr.	0	0	0	0
Conejo	Prominal	420 gr.	0	0	0	0
Conejo	Prominal	190 gr.	0	0	0	0
Conejo	Luminal	161 gr.	0	0	0	0
Conejo	Luminal	525 gr.	0	0	0	0
Conejo	Luminal	610 gr.	0	0	0	0
Conejo	Luminal	135 gr.	0	0	0	0
Conejo	Veronal	450 gr.	0	0	0	0
Conejo	Veronal	430 gr.	0	0	0	0
Conejo	Veronal	200 gr.	0	0	0	0

Para comprobar los resultados de G. Vitte, efectuamos ensayos sobre caldo de vacuno adicionado de barbitúricos y cantidades variables de sulfuro de sodio y de hidróxido de sodio, efectuándose los análisis a los 15 y 20 días de putrefacción. Los resultados fueron también negativos. (Cuadro III)

CUADRO III

	Exámen a los 15 días		Exámen a los 20 días	
	CNH	SCNH	CNH	SCNH
400 c.c. de caldo de vacuno Testigo.	0	0	0	0
400 c.c. de caldo de vacuno más de 0.gr.5 de veronal	0	0	0	0
400 c.c. de caldo de vacuno más de 0.gr.5 de veronal más 2 grs. de NaOH	0	0	0	0
400 c.c. de caldo de vacuno más de 0.gr.5 de veronal más 0.gr.5 de SNa ₂	0	0	0	0
400 c.c. de caldo de vacuno más de 0.gr.5 de veronal más 1 grs. de SNa ₂	0	0	0	0
400 c.c. de caldo de vacuno más de 0.gr.5 de veronal más 1 gr. de SNa ₂	0	0	0	0
400 c.c. de caldo de vacuno más de 0.gr.5 de veronal más 1 gr. de SNa ₂ más 0.gr.5 NaOH	0	0	0	0

¿La putrefacción destruye a los barbitúricos in vitro?

Nos ha parecido interesante comprobar que cantidad de barbitúricos se puede recuperar después de la putrefacción usando para ello medios relativamente simples y complejos.

Los métodos empleados para la extracción de los barbitúricos fueron los de Fabre para orina y Paget Desodt para sangre.

El primero, consiste en defecar la orina con subacetato de plomo, eliminar el exceso de plomo por el ácido sulfhídrico y extraer por el éter. Si el residuo no es puro, se redisuelve y efectúa nueva extracción etérea. Se evapora sobre vidrio de reloj tarado, se seca y se pesa.

El segundo, consiste en defecar la sangre con 1/10 de ferrocianuro de potasio al 15%, agitar y añadir 1/10 de solución de acetato de zinc al 11.2%. Agitar enérgicamente.

Después de filtrar, se acidula el líquido por ácido acético y se agota por el éter. El residuo de la evaporación etérea se re-toma por alcohol caliente manteniéndolo varios minutos en baño maría. Se filtra la solución alcohólica recogiendo el lí-quido sobre una cápsula tarada. Se evapora, se seca y se pe-sa. Si el residuo fuera impuro antes de pesar se clarifica con negro animal.

En ambos métodos, después de la pesada, se efectuaron las reacciones de identificación.

Las experiencias fueron las siguientes:

- 1) 250 c. c. de orina más 100 c. c. de solución ligera-mente alcalinizada de veronal al 1%.
- 2) 250 c. c. de orina más 100 c. c. de solución ligera-mente alcalinizada de dial al 1%.
- 3) 250. c. c. de orina más 100 c. c. de solución ligera-mente alcalinizada de luminal al 1%.
- 4) 250 c. c. albúmina de huevo más 100 c. c. de solu-ción ligeramente alcalinizada de veronal al 1%.
- 5) 250 c. c. de sangre de cardo más 100 c. c. de solu-ción ligeramente alcalinizada de veronal al 1%.
- 6) 250 c. c. de caldo de vacuno más 100 c. c. de solu-ción ligeramente alcalinizada de veronal al 1%.

Se extraen los barbitúricos el primer día sobre la mitad de cada una de las muestras y a los 30 días sobre el resto del material.

La cantidad de barbitúrico recuperado y referido al to-tal agregado, es la siguiente:

	En el primer día	A los 30 días
1)	0.75	0.68
2)	0.72	0.69
3)	0.80	0.69
4)	0.76	0.68
5)	0.74	0.65
6)	0.75	0.67

Aclaremos que con los métodos indicados sólo se puede recuperar un término medio del 90% de los barbitúricos puestos en reacción. Trabajando con soluciones puras de barbitúricos sólo hemos podido recuperar el 95% de ellos. Por esta razón, los datos que damos, nos revelan con evidencia que si los barbitúricos se transforman por la putrefacción, en las condiciones dadas, lo hacen en una proporción mínima y despreciable. Volveremos sobre este tema para debatirlo ampliamente en un próximo trabajo que estamos efectuando y que tratará de la localización y eliminación de los barbitúricos en los humanos.

¿La ingestión de los barbitúricos puede producir SCN_H in vivo?

Hemos estudiado las orinas de 25 enfermos epilépticos que ingirieron diariamente la dosis terapéutica de luminal. En ningún caso, hemos podido comprobar la presencia de ácido sulfocianhídrico en fresco o después de la putrefacción.

En cinco casos, hemos extraído también 30 c. c. de sangre. La mitad de cada una de las muestras se examinaron en fresco y el resto a los 20 días de putrefacción sin comprobar en ningún caso presencia de ácido sulfocianhídrico.

¿Es posible transformar un barbitúrico en ácido sulfocianhídrico o ácido cianhídrico?

Siguiendo la ideas de Jean Drouin, hemos intentado obtener ácido cianhídrico a partir del veronal. Para ello, hemos repetido sus experiencias y añadido otras nuevas con el fin de comprobar esa posibilidad.

Basándose en los trabajos de Douris y Wirth para el tanino, Drouin atacó el veronal con ácido nítrico y nitrato de plata pero con resultado negativo. La experiencia que hemos repetido es la siguiente. En un balón de 500 c. c. se coloca 1 gramo de nitrato de plata, 1 gramo de veronal, 10 c. c. de ácido nítrico concentrado y 90 c. c. de agua destilada.

Se obtiene así una solución nítrica de nitrato de plata que contiene en suspensión el veronal insoluble en frío. La mezcla se lleva a ebullición 5 minutos. El veronal se disuelve poco a poco y se obtiene una solución límpida que por enfriamiento deja cristalizar en un tiempo de 12-15 horas agujas alargadas. Se filtran los cristales, se lavan hasta obtener reacción negativa de plata en el líquido filtrado. Los cristales se pasan a una cápsula y se tratan por unas gotas de polisulfuro de amonio. Se avapora a sequedad y se repite el tratamiento varias veces. Se toma el residuo por agua clorhídrica para eliminar el sulfuro de amonio. Se filtra y se agrega unas gotas de cloruro férrico obteniéndose resultado negativo.

Si los cristales se calientan en un crisol a la llama de un soplete, la substancia se evapora sin dejar residuo metálico. Con esto se prueba que los cristales obtenidos no contienen Ag. ni ácido cianhídrico. Hemos repetido la experiencia varias veces con cantidades diferentes de cada uno de los componentes pero obteniéndose siempre resultado negativo.

A idéntico resultado se llega suprimiendo el nitrato de plata.

Pero lo más interesante de la experiencia es el hecho de que los cristales disueltos en alcohol dan positiva las reacciones de Parri y Paget Desodt. Por otra parte, disolviendo los cristales en un porta objetos con una gota de amoníaco y añadiéndole unas gotas de ácido sulfúrico al 10% se observa al microscopio la formación de láminas restangulares aisladas o agrupadas típicas del veronal. Es decir, que pese al enérgico tratamiento efectuado la substancia sobrevive, lo que en otras palabras nos indica la extraordinaria estabilidad del núcleo de los ureidos.

Visto el resultado negativo del ataque en medio ácido, intentamos la transformación en medio alcalino tratando el veronal en caliente con hidróxido de sodio o potasio al 30%. Así se obtiene un abundante desprendimiento de vapores

amoniacaes. Esta reacción, propia de las amidas, no permite revelar la presencia de ácido cianhídrico, como lo hemos comprobado efectuando luego una micro destilación en medio ácido y recogiendo sobre unas gotas de solución de sulfato ferroso adicionado de hidróxido de sodio. Sobre esta solución dió negativa la reacción del azul de Prusia.

Tampoco da resultado abandonar a la temperatura del laboratorio soluciones de barbitúricos en medio ligeramente alcalino con cantidades variables de sulfuro de sodio.

En cambio, como toda substancia orgánica nitrogenada, se obtiene reacción positiva con la clásica reacción del NaOK reacción demasiado enérgica para tenerla en cuenta.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Hemos dicho ya que nuestro trabajo tenía por objeto formar criterio propio con respecto al tema en cuestión.

Los resultados, absolutamente negativos, que hemos obtenido concuerdan con los de Orella, Drouin y Montesi. Por tanto, mantenemos la discrepancia de estos resultados con los obtenidos por Kohn Abrest, Villard, Capus, Vitte y Rabat García.

Sabemos que los orígenes del SCNII en las vísceras en putrefacción son determinados por causas diversas, no todas conocidas, y si bien su hallazgo es un hecho anormal, se lo encuentra con frecuencia en los análisis toxicológicos, por ejemplo en el 13% de las muertes sospechosas ocurridas en París desde 1928 hasta 1934. (Estadística de Kohn Abrest, Crónica Médica, Valencia, 15 de Mayo de 1935).

Las causas conocidas de la producción de SCNII son las siguientes:

- a) La transformación post mortem de los cianuros alcalinos y que, según Kohn Abrest, llega al 69% de los casos de envenenamiento por el CNH ó cianuros alcalinos.
- b) Los tratamientos medicamentosos.
- c) Algunas leches de vaca, especialmente desecadas.

en las que Kohn Abrest pudo llegar a comprobar la presencia de 6 miligramos de CNH por litro de leche reconstituída.

- d) La saliva humana que contiene alrededor de 30 miligramos de CNH por litro.
- e) La mostaza en pasta que contiene 0.2 por mil de SCHN y la mostaza en polvo que contiene SCHN en la proporción de 3 a 4 por mil.
- f) Más de 200 especies vegetales contienen también glucósidos cianogénéticos y muchas de esas especies son alimento del hombre y los animales.
- g) Los licores y bebidas destiladas hechas con pepitas de duraznos, cerezas y damascos.
- h) Las tortas de lino, empleadas para alimento de animales, etc.

Esto nos indica que el hallazgo de SCNH en las vísceras durante un examen toxicológico es un hecho común y originado por causas variadas.

La estadística de Kohn Abrest, a que nos hemos referido, es muy demostrativa. Dice:

“Los exámenes toxicológicos minuciosos de las vísceras de 415 personas, muertas por causas sospechosas, efectuados bajo nuestra dirección en el Laboratorio de Toxicología de la Prefectura de Policía, de Enero de 1928 a Diciembre de 1934, han demostrado que 55 de entre ellas (o sea el 13.25%) revelan la presencia de sulfocianuros (ácido cianhídrico disimulado de Chelle).

Esas 55 presencias se agrupan así:

Causas de la muerte	Número de presencia de sulfocianuros.
1º Acido cianhídrico o cianuro (demostrado)	13
2º Acido cianhídrico o cianuro (probable)	2
3º Patológicas comportando un tratamiento por cianuro de mercurio (probable)	5
4º Veronal y otros barbitúricos (demostrado)	11
5º Patológicas con abuso de barbitúricos (probable)	5
6º Oxido de carbono (con supervivencia)	5
7º Uso de estupefacientes alcaloídicos	2
8º Intoxicación por nitrobencina	1
9º Suicidio por arma de fuego	1
10 Patológicas con origen demostrado de sulfocianuros	1
11 Causas indeterminadas	9

Aproximadamente, se puede repartir así el origen, sino siempre cierto, más o menos probable del ácido cianhídrico “disimulado”.

	Números de casos estudiados	Con presencia de sulfocia- nuros	
Envenenamientos por ácido cianhídrico o cianuros, estados patológicos que han determinado medicación cianurada (cianuro de mercurio)	29	22	68.8 %
Intoxicación por veronal u otros barbitúricos. Uso abusivo de estos hipnóticos	62	16	25.7 %
Intoxicaciones por óxido de carbono (con supervivencia) no explicándose la presencia de sulfocianuros		5	
.. Muerte debida a causas patológicas, explicándose la presencia de sulfocianuros por la alimentación		1	
Intoxicaciones por nitrobencina	4	1	
Intoxicaciones por estupeficientes	40	2	
Suicidio por arma de fuego . . .		1	
Causas de muertes indeterminadas	183	9	6 %

Vemos que en esta estadística el 26 % de las causas de muerte por barbitúricos produce ácido sulfocianhídrico confirmándose así los resultados experimentales de esos autores.

Examinemos, ahora, nuestros resultados:

- I—No hemos podido, en las condiciones indicadas, comprobar producción de SCNII in vivo o in vitro.
- II—La destrucción de los barbitúricos, por la putrefacción in vitro es mínima y despreciable.
- III—La ingestión de barbitúricos no produce eliminación de SCNII.

IV—Tampoco hemos podido obtener CNH, a partir de los barbitúricos, por reacciones de laboratorio, salvo el caso de la reacción con sodio o potasio metálicos. Esto no significa negar la posibilidad de la transformación y mucho menos en el organismo humano o por la putrefacción. Pero, en cambio, se pone en evidencia la estabilidad del núcleo de las ureidas en medio ácido y la producción de amoníaco en medio alcalino fuerte.

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

- 1 — **Kohn Abrest, Villard y Capus.** C. R. des seances de l' Acad. des sciences de París, t. 190, 1930, pág. 281.
- 2 — **Vitte G.** Bulletin de la Soc. de Chimie Biologique, t. XII, 1930, pág. 524.
- 3 — **Chelle.** Academia de Ciencias, t. 169, 1919.
- 4 — **Estève N.** These de Pharmac. ,Bordeaux, 1924.
- 5 — **Rabat García.** Clínica y Laboratorio, t. 19, 1932.
- 6 — **Orella.** Anales de Farmacia y Bioquímica, t. VI, 1935.
- 7 — **Orella.** Revista de la Facultad de Química, t. 10, 1936.
- 8 — **Orella. Tesis.** La Plata, 1934.
- 9 — **Drouin.** Tesis, Nancy, 1936.
- 10 — **Montesi.** La Prensa Médica Argentina, año XXV, 1938.

RÉSUMÉ

Les barbituriques et leur transformation en acide sulfocianhidrique. Par le Dr. Rogelio Carratalá, professeur titulaire de Toxicologie à la Faculté de Médecine de l'Université de La Plata, et le Dr. Danilo C. Vucetich.

I. — Après la découverte de la transformation de l'acide cianhidrique dans les viscères en putréfaction, on a étudié la possibilité de que la présence d'acide sulfocianhidrique est due à l'ingestion d'autres substances pour éviter avec cela les probables erreurs d'interprétation dans l'analyse toxicologique. Il y a peu de temps, Kohn Abrest, marqua la transformation post-mortem des barbituriques ingérés en acide sulfocianhidrique et ce travail traite ce thème.

On pratique de nombreux essais in vitro et in vivo, employant comme méthodes analytiques: a) pour l'investigation de l'acide cianhidrique libre, la classique méthode de la distillation effectuée dans l'acide phosphorique ramassant le distillé sur une solution d'hydrate de sodium au

30 %. Sur cette solution, on investiga l'acide cianhydrique par la réaction du bleu Prussien, selon la technique de Chelle; b) pour l'investigation de l'acide cianhydrique combiné on employa indistinctement la technique de Chelle et celle d'Orella.

Les essais *in vitro* furent réalisés sur sang de porc et consommé de bovine additionnés de 0.2 % de barbituriques dissous dans une faible solution alcaline. On examina ces échantillons à l'état frais et après de subir l'action de la putréfaction. L'investigation de l'acide cianhydrique et sulfocianhydrique donna dans tous les cas des résultats absolument négatifs. Les essais *in vivo*, en animaux intoxiqués avec doses mortelles de barbituriques donnèrent aussi des résultats absolument négatifs.

II. — Vérifiant si la putréfaction détruit vraiment les barbituriques *in vitro*, on employa pour leur extraction les méthodes de Fabre pour l'urine et Paget Desodt pour le sang. Il est prouvé qu'on peut reprendre le 95 % des barbituriques mis en réaction ce qui établit l'évidence que si les barbituriques se transforment à cause de la putréfaction, dans les conditions connues ils le font en proportions minimales et méprisables.

III. — Examinant si l'ingestion de barbituriques peut produire l'acide sulfocianhydrique *in vivo*, on étudia les urines et le sang de 25 malades épileptiques qui avaient ingéré chaque jour des doses thérapeutiques de luminal. On ne peut pas vérifier dans aucun cas la présence d'acide sulfocianhydrique, frais ou après la putréfaction.

IV. — Procurant déterminer la possibilité de transformer un barbiturique en acide sulfocianhydrique ou acide cianhydrique, on vérifia, malgré les sévères traitements effectués, que la substance vit, ce qui prouve l'extraordinaire stabilité du noyau des uréides.

V. — La trouvaille de l'acide sulfocianhydrique dans les viscères, pendant un examen toxicologique, est de plus, un fait commun et il est originé par des causes multiples et variées.

ABSTRACT

The barbiturics and their transformation into sulphocyanhydric acid. By Dr. Rogelio Carratalá, titular professor of Toxicology of the Faculty of Medicine of La Plata, and Dr. Danilo C. Vucetich.

I. — Since the discovery of the transformation of cyanhydric acid in putrefying visceras, it has been studied the possibility of the presence of sulphocyanhydric acid due to the ingestion of the substances in order to avoid the possible errors of interpretation in the toxicological analysis. Kohn Abrest, finally showed the post-mortem transformation of the ingested barbiturics into sulphocyanhydric acid and this work deals with this issue.

Numerous tests *in vitro* and *in vivo* are being practised, employing as analytical method; a) for the investigation of free cyanhydric acid the clas-

sical method of distillation effected in the medium of phosphoric acid, collecting the distilled fluid in a sodium hydroxide solution of 30 %. Cyanhydric acid was investigated with this solution by the Prussian blue reaction following the technique of Chelle; b) for the investigation of combined cyanhydric acid the technique of Chelle and that of Orella was employed, indistinctly.

The tests in vitro were realized with the blood of pork and beef broth, adding 0.2 % of barbiturics dissolved in solution weakly alkaline. These samples were examined in fresh state and next after action of putrefaction. The investigation of cyanhydric acid and sulphocyanhydric acid gave absolute negative results in all cases.

These tests in vivo in intoxicated animals with mortal dose of barbiturics gave also absolute negative results.

II. — Verifying if the putrefaction, in reality, destroy the barbiturics in vitro, the methods of Fabre for urine and Paget Desdt for blood were employed for the extration of the same. These showed that 95 % of the barbiturics put in reaction can be recuperated, which establish the evidence that if the barbiturics are transformed by the putrefaction, in the conditions given, it is don in minimum and inappreciable proportions.

III. — Examining if the ingestion of barbiturics can produce sulphocyanhydric acid in vivo, the urine and blood of 25 epileptic patients are studied who ingested daily therapeutic doses of luminal. The presence of sulphocyanhydric acid could not been confirmed in any of these cases, either in the fresh state or after the putrefaction.

IV. — Trying to determine the possibility of transforming a barbituric into sulphocyanhydric acid, it was confirmed that notwithstanding, the energetic treatments effected, the substance outlives, which come to demonstrate the extraordinary stability of the urea nucleate. (ureidas).

V. — The finding of sulphocyanhydric acid in the visceras during a toxicologic examination, is on the other hand, a common fact and originated by multiple and various causes.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Barbitursäuren-Derivate und ihre Verwandlung in Sulpho-Cyansäure,

Von Dr. Rogelio Carratalá, Ordentlicher Professor der Toxicologie an der medizinischen Fakultät der Universität von La Plata, und von Dr. Danilo C. Vucetich.

I. — Seit der Entdeckung der Transformation der Cyansäure in den faulenden Gedärmen, hat man die Möglichkeit studiert, ob das Vorhandensein von Cyansäure nicht der Einverleibung anderer Stoffe zu verdanken ist, um damit die Möglichkeit falscher Deutungen im Laufe der toxicologischen Analyse zu vermeiden. In letzter Zeit hat Kohn Abrest auf die Möglichkeit der postmortalen Transformation der einverleibten Barbitur-Derivate

in Sulpho-Cyansäure hingewiesen. Auf dies bezieht sich diese Arbeit.

Es werden mehrere Versuche *in vitro* und *in vivo* vollführt. Als analytische Methoden werden folgende gebraucht: a) Für die Untersuchung der freien Cyansäure die klassische Methode der Destillation im sauren Milieu von Phosphorsäure, indem man das Destilat in einer 30 % igen Lösung von NaOH sammelt. In dieser Lösung wird die Cyansäure mit der Preussischblaureaktion demonstriert, nach der Technik von Chelle; b) Für die Demonstration der gebundenen Cyansäure wurden die Technik von Chelle und Crella unabhängig angewandt.

Die Versuche *in vitro* wurden mit Schweineblut und Rinderserum ausgeführt, denen in 0,2 % Barbitursäuren-Derivate in leichter alkalischer Lösung zugefügt wurden. Die Tests wurden frisch und nach einem Verfaulungsprozess untersucht. In allen Fällen fielen die Untersuchungen auf Cyansäure und Sulphocyansäure negativ aus. Die Versuche *in vivo* in Tieren mit tödlicher Dosis von Barbituricas vergiftet, gaben auch sämtlich negative Resultate.

II. — Um uns zu überzeugen, ob die Fäulnis in Wirklichkeit die Barbiturderivate *in vitro* zerstört, haben wir zur Extraktion derselben die Methode von Fabre im Urin und die von Paget Desodt im Blute angewandt. Wir konnten so 95 % der angewandten Barbiturderivate demonstrieren, was dafür zeugt, dass, geringem und nicht inachtzunehmenden Masse tun.

III. — Um zu untersuchen, ob die Verabfolgung von Barbituricas Sulphocyansäure *in vivo* produzieren kann, haben wir Urin und Blut von 25 Epileptikern untersucht, welche täglich therapeutische Dosen von Luminal zu sich nahmen. In keinem Falle konnten wir die Gegenwart von Sulphocyansäure bezeugen, nicht frisch und auch nicht im zersetzten Zustande.

IV. — Um die Möglichkeit der Verwandlung der Barbiturica in Sulphocyansäure und Cyansäure zu bezeugen, konnten wir das Überleben der Substanz und damit die ausserordentliche Stabilität des Ureid-Kernes bezeugen - trotz der energischen Behandlung, der wir sie unterwarfen.

V. — Andererseits ist der Fund von Sulphocyansäure im Laufe einer toxicologischen Untersuchung ein gewöhnliches Ereignis, das sehr verschiedene Gründe hat.