

ACIDO ACETIL-SALICILICO (Aspirina) ESTUDIO TOXICOLOGICO CLINICO Y EXPERIMENTAL

Por el Dr.

ROGELIO CARRATALÁ

Profesor Titular de Toxicología de la Facultad de Medicina de La Plata.
Profesor Extraordinario de Toxicología de la Facultad de Medicina de
Buenos Aires. Médico Legista

L A D R O G A

El ácido acetil-salicílico ($\text{CO.OH-C}^6\text{H}^4\text{O}$, $\text{C}^2\text{H}^2.\text{CH}$) es un compuesto artificial sintético. Se le conoce con diversos nombres: aspirina, rhodine, aspirolina, italaspirina, aspiiretina, aspi-rene, piracetina, acetylin, idropirina, spiracina, gonaspirina, diaforil; el primero es el más antiguo. Aparece como el éter acético del ácido salicílico; introducido en terapéutica por Dreser en 1899 lleva conquistada amplia difusión principalmente debido a sus propiedades *analgésicas*. Se presenta en pequeños cristales aciculares o en forma de polvo cristalino, volátil, poco soluble en agua (1:300), soluble en éter (1:20), muy soluble en el alcohol y carbonato sódico y en otros líquidos alcalinos en los que se descompone dando un salicilato alcalino. En los preparados comerciales pueden estar presentes ciertas impurezas bajo forma de ácido orto creosótico y ácido acético así como también ácido salicílico libre. La solución de aspirina produce precipitado y coloración amarillenta con el cloruro

férrico; en presencia de ácido salicílico libre se forma color azul. Su sabor es agridulce y aparece como irritante cuando se lo ingiere en cantidad pronunciada. Por su lenta descomposición y solubilización en el intestino permite mayor tolerancia salicílica. Se considera que los equivalentes de 100 partes de ácido acetil-salicílico en términos de ácido salicílico y de salicilato de sodio corresponden a 77 del primero y a 89 del segundo. Unos 4/10 de lo ingerido se eliminan por la orina como tal aspirina y, el resto, en su mayor parte, al estado de ácido salicílico.

Son bien conocidas las múltiples ventajas terapéuticas que ofrece el ácido acetil-salicílico. Se trata indudablemente de una útil y efectiva droga; su uso común es explicado por ser indicada con relativa seguridad. Empero, cabe colocarla entre las capaces de provocar manifestaciones de alergia. Tales reacciones no sólo pueden alcanzar a anular el propósito por el que la droga es administrada sino que, acentuándose, determinan fenómenos tóxicos y hasta la muerte.

Este ácido acetil-salicílico no es rápidamente hidrolizado, descompuesto y transformado en ácido salicílico soluble en el medio alcalino intestinal; por ello, la absorción salicílica es más reducida que con el salicilato de sodio soluble o el ácido salicílico que rápidamente se transforman en sal soluble en el intestino. Aproximadamente el 50 por ciento del ácido acetil-salicílico es hidrolizado en las primeras 20 horas en una alcalinidad igual al jugo intestinal, 35 por ciento en una acidez igual al jugo gástrico y solamente el 2 por ciento en la neutralidad. Suele ser recomendado como sustitutivo del salicilato de sodio; se le aconseja en las manifestaciones subagudas, extra-articulares y extracardíacas del reumatismo, cefalalgias, neuralgias, mialgias, artralgias, lumbago, pleuritis, congestiones pulmonares, etc. Se le proporciona en sellos, comprimidos, obleas, conteniendo 0gr.50 con o sin 0gr.05 de cafeína, 2 a 5 por día, ingiriendo un vaso de leche o líquido acidulado, jugo de naranja o de limón, después de cada toma. Y, aunque es de

acción específica antirreumatisal en realidad menor que la del salicilato de sodio, se le reconoce, no obstante, al ácido acetil-salicílico mayor acción *antitérmica* y menor acción nociva gástrica. Se considera, en cambio, que este último es más depresor cardíaco y más sudorífico. Las contraindicaciones de su administración son las propias de la medicación salicilada, graves insuficiencias miocárdicas (dilatación cardíaca, taquiarritmia, pancarditis), en los grados severos de impermeabilidad renal, etc.

Se ha creído ver en la aspirina la posibilidad de favorecer la desmineralización. No obstante, la administración experimental a animales de laboratorio de dosis diarias altas de la droga durante períodos de más de un mes no permiten comprobar decalcificación ósea. Con todo, la aspirina puede transformar, por enrarecerla, la zona calcificada del cartílago osificante. Este efecto es debido al radical acetil-salicílico más que a la naturaleza ácida de la aspirina. El agregado de calcio a la molécula bajo forma de aspirina-calcio protege a los animales jóvenes de posibles acciones peligrosas de la aspirina sobre el crecimiento de los huesos.

TOXICIDAD EN EL HUMANO

La dosis terapéutica es de 0gr.5 a 1gr.5 al día; a los niños, tantos decigramos como años de edad tengan. No todas las personas saben que el ácido acetil-salicílico puede causar envenenamiento. En ciertas épocas y en razón del bajo precio estuvo de moda la tentativa de suicidio mediante su ingestión. Se acepta que 8 a 10 gramos de ácido acetil-salicílico, por ingestión, en personas sanas, puede provocar accidentes tóxicos. La dosis mortal es de 20 gramos. No obstante, dosis mucho menores han determinado en personas predispuestas, en sujetos sensibilizados, alérgicos, graves trastornos y hasta la muerte. En los sensibilizados, la alteración se puede producir ante una primera administración de este medicamento. En personas sa-

nas, los efectos tóxicos son atribuidos a veces, al hecho de que las tabletas de aspirina son ingeridas enteras o partidas en pocos pedazos y a que no se las absorbió después de las comidas; esto es lo que suele aconsejarse, administrando la droga en forma de polvo. Se ha observado con motivo de tentativa de suicidio con 30 gramos de aspirina, la aparición de vómitos, disnea, respiración tipo Kussmaul, zumbidos de oídos, sintomatología similar a la determinada por la intoxicación del salicilato de sodio, el clásico síndrome biológico de la acidosis, acetonuria, descenso de la reserva alcalina; la terminación fué, no obstante, feliz.

Interesa establecer en este tipo de intoxicación: a) la salicilemia; b) el Ph del suero y de la orina; c) el contenido del anhídrido carbónico del suero; este contenido y el Ph del suero y orina llevan a aclarar el aspecto del equilibrio ácido-básico; d) el tiempo de protrombina; e) el análisis de orina; f) determinar el cloro, la glucosa y el nitrógeno no proteico del suero sanguíneo; g) la combinación de hipertemia con hiperpnea y decaimiento debe hacer pensar en intoxicación de este carácter y llevar a establecer la salicilemia; h) en la toxicidad de la aspirina ha de considerarse la trascendencia de la acidosis y de la acción directa sobre el centro respiratorio.

Cinco observaciones mortales fueron comprobadas en un hombre de 26 años que ingirió 75 gramos de aspirina en un litro de vino; en un hombre de 64 años que absorbió 20 gramos; la mujer de este último, de 74 años, ingirió una cantidad desconocida; un hombre de 62 años absorbió 21 gramos y una mujer de 34 años tomó 20 gramos. En la autopsia de estos casos no se observaron aspectos característicos o determinados. Podría considerarse como un fenómeno constante el de la hemorragia aparecida en el pericardio o endocardio; los puntos sanguinolentos en la mucosaestomacal deben ser atribuidos a influencia local irritante en cierta medida corrosiva. La reacción ácida de los líquidos del cadáver y el análisis químico puede asegurar el diagnóstico de envenenamiento.

Observación personal. — M. S., de 31 años, intentó suicidarse ingiriendo 27 gramos de aspirina. La droga le provocó al principio náuseas y zumbidos de oídos; vértigos, cefalea, sordera, un estado de estupor, de confusión mental; aparecieron fenómenos de irritación cerebral. Los reflejos normales. En las horas siguientes continuó el estado de estupor, desorientación y luego insomnio tenaz. Hicieron aparición los vómitos que contribuyeron a deshidratarlo; cianosis ligera. Temperatura: 38.5; alteración del metabolismo, acidosis; toxemia con evidencia de daño hepático; orina con acetona, sales biliares, trazas de urobilina, albúmina. Hiperpnea por probable acción directa del radical ácido sobre el centro respiratorio y también por la acidosis; presencia de acetona en orina. Siguió respiración lenta y profunda. Esta observación evolucionó favorablemente combatiendo la acidosis, la deshidratación y practicando punción lumbar; el líquido céfalorraquídeo proporcionó reacción positiva de la presencia de ácido acetil-salicílico, índice de contener acentuada cantidad de la droga. El beneficio apareció, indudablemente, al alejar la droga del contacto con el sistema nervioso central. Es una situación similar a la que plantean a veces los barbitúricos. En el líquido céfalorraquídeo se reveló la existencia de acetona. Al tercer día se inició la mejoría que no tardó en afirmarse.

En Inglaterra, en 1938, se produjeron 735 muertes determinadas por la droga; de éstas, 591 se debieron a suicidios, 92 por accidente y el resto, ignoradas. Por ello se ha considerado curioso que una droga que produce tal número de muertes no se la incluya entre los venenos.

En lactantes y niños de menos de 4 años tratados con aspirina en dosis que estuvieron entre 0gr.75 y 2gr.75 durante dos o más días, se comprobó estado general, decaimiento o estado semicomatoso, temperatura, trastornos respiratorios, coloración pálida o cianótica, deshidratación, vómitos, convulsiones. Se establece modificaciones en el equilibrio ácido-básico con disminución del Ph y del anhídrido carbónico en el suero; pro-

longación del tiempo de protombina; la salicilemia en lactantes con grave intoxicación ha dado niveles de 40 mgs. % o más. En niños de más de 20 meses se ha comprobado 7.3 y 18.2 mgs. %.

Entre los trastornos oculares, raros en realidad, se ha determinado, media a una hora después de tomar aspirina, la producción de conjuntivitis y de queratitis con erupción cutánea en diferentes partes del cuerpo. Una persona de 26 años, tres horas después de la ingestión, revela marcado edema de los párpados y una hiperemia de las conjuntivas; la reacción de la aspirina en la orina fué positiva hasta 40 horas más tarde. Además, enfriamiento y albuminuria.

A L E R G I A

Interesan muy especialmente los trastornos sobrevenidos con la absorción de cantidades escasas de la droga. Se trata de personas que ofrecen particular idiosincrasia a la misma. La aspirina, provocando efectos fisiológicos que se procura determinar claramente, hace que numerosas personas hipersensibles a la droga, expresen esta situación con manifestaciones bien variadas. Existen las que, por la ingestión de medio a un gramo de ácido acetil-salicílico, revelan este estado con la aparición de edema de la cara, urticaria y púrpura; es un aspecto con similitud a la reacción observada con drogas del tipo de la quinina, antipirina, etc. En *varias observaciones personales* hemos comprobado que dosis de 0gr.30, de 0gr.50 o algo más, tomadas de una sola vez, y, al término de media hora o algo más, aparece estado ansioso, edema de labios al principio que se propaga a toda la cara, nariz, párpados, lengua y faringe; se establecen rashes urticarianos, prurito, dilatación de pupilas, inyección conjuntival, depresión cardíaca. A consecuencia de la acción irritante de los productos conteniendo el grupo salicílico sobre el epitelio renal, el ácido acetil-salicílico debe ser contraindicado en las nefritis. Otras

personas que se muestran susceptibles a la droga son los alcohólicos y diabéticos. En individuos sanos la ingestión de dosis bien terapéuticas se traduce en la aparición de náuseas y vómitos; en otros el efecto analgésico es seguido de un estado de abatimiento y de incapacidad para el trabajo.

La sensibilidad a la aspirina se considera hoy como una forma común de hipersensibilidad a la droga y más frecuente de lo que en general se supone. Es de particular trascendencia el establecer si la hipersensibilidad al ácido acetil-salicílico es congénita o adquirida. Esto último sería el resultado de ingerir la droga en cantidad pronunciada y durante largo tiempo; el aspecto congénito ha sido señalado. Es lo cierto que la sensibilidad a la droga aparece como específica; el individuo puede ser hipersensible a la aspirina y tomar con tranquilidad el ácido salicílico, salicilato de metilo; el grupo acetilo sería el responsable y esto ha de ser tenido en consideración respecto a aquellas drogas a las que se incorpora la aspirina. Aparece claro el que esta hipersensibilidad es particularmente común entre pacientes asmáticos y, especialmente, con pólipos nasales. *Llevamos anotados al respecto cinco interesantes observaciones*, cuatro mujeres y un joven. La hipersensibilidad aparecería como más común entre las mujeres. Cabe establecer alguna relación entre la alergia personal y la familiar. Se ha comprobado que buena porción de los alérgicos al ácido acetil-salicílico habían experimentado alguna afección alérgica, más frecuentemente asma, otros rinitis, enfermedad del heno, edema angioneurótico, urticaria, sinusitis, cefalea, polipos nasales, etc. En estas personas, aun dosis de una tableta de aspirina, puede llevarlas a variadas reacciones alérgicas, en primer término por el lado de la mucosa respiratoria que es el tejido que más reacciona; luego sobre la piel, el tejido subcutáneo, los vasos sanguíneos próximos y sobre el tractus gastrointestinal. Llama la atención el que, con frecuencia, la ingestión de aspirina determine exacerbación de la enfermedad alérgica del paciente. Otro hecho comprobado es el referente al tiempo que

transcurre entre la administración de la aspirina y la aparición de los síntomas el que aparece, generalmente, como breve; la rapidez de la reacción es de unos 15 minutos en unos casos; en otros, de 30 minutos a dos o tres horas. Hemos visto rinitis que aparecen al cabo de quince minutos después de la toma de la aspirina. El asma es uno de los tipos más frecuentes de reacción; ataque de asma de intensidad, duración y severidad variable son observados en personas que ofrecen sensibilidad a la aspirina; a veces, el primer ataque se debió a la ingestión de la droga. En otros casos, es la rinitis, la urticaria, los dolores abdominales, púrpura, edema engioneurótico, la forma o tipo de reacción. Han sido mencionadas reacciones fatales. Respecto al mecanismo de la droga alérgica, la acción en este sentido puede ser el resultado del aumento de esta acción o también del propio a combinaciones con proteínas llegando a formar nuevos compuestos con propiedades inmunológicas específicas. Finalmente, es lo cierto que el diagnóstico de esta hipersensibilidad a la aspirina es generalmente establecido accidentalmente y esto por parte del mismo paciente o del médico. Se muestra ineficaz y hasta peligrosa, por las reacciones que ha sabido provocar, la prueba diagnóstica con la droga sobre la piel. Para determinar de forma aproximada si una persona es sensible a la aspirina se le coloca una pequeña porción de ésta sobre la lengua; si la respuesta es positiva se presenta en seguida, apenas pasado 1 ó 2 minutos, tos, picazón, edemas, etc.

TOXICIDAD EXPERIMENTAL

Interesados en establecer la toxicidad del ácido acetil-salicílico en animales de laboratorio de diversas especies, la hemos determinado en perros, conejos y lauchas blancas. Sobre el conocimiento de la dosis mínima mortal, concretamos la importancia terapéutica de la intoxicación producida por la droga.

1º — Hemos elegido animales sanos, de varias crías y de ambos sexos. La acción tóxica, determinada por vía venosa, subcutánea y gástrica, se caracteriza, a medida que se van acentuando las dosis hasta llegar a concretar la mínima mortal, por la sucesiva aparición de los siguientes fenómenos: abatimiento; los animales se muestran aturcidos, no levantan el hocico, incoordinación, dificultad para mantenerse en pie; se les doblan las patas; los perros vomitan; permanecen agachados; aparecen períodos de hiperexcitabilidad, accesos convulsivos; orinan; luego se acentúa la depresión; alteraciones respiratorias; se acuestan en decúbito lateral; paresia creciente de los músculos del cuello y tronco. Alcanzada la dosis mínima mortal, la terminación se hace entre las 5 y 9 horas siguientes a la absorción del medicamento y por paro cardíaco y respiratorio. Los conejos que reciben la dosis letal, experimentan con más frecuencia e intensidad que los otros animales, la acción hemolítica del producto lo que se pone de manifiesto por la aparición en la orina de acentuada hemoglobinuria; en los perros se ha observado la presencia de albúmina en orina.

CUADRO I

DETERMINACION DE DOSIS MINIMAS MORTALES DE
ACIDO ACETIL-SALICILICO

Animales	Vía	Dosis letales extremas (en miligramos por kilo)	Dosis mínima mortal por kilo
Conejo	Venosa	0 gr. 695 a 0 gr. 910	0 gr. 800
íd.	Subcutánea	1 gr. 300 a 1 gr. 600	1 gr. 480
íd.	Gástrica	1 gr. 890 a 2 gr. 600	2 gr. 350
Perro	Venosa	0 gr. 480 a 0 gr. 560	0 gr. 560
íd.	Subcutánea	0 gr. 990 a 1 gr. 400	1 gr. 300
íd.	Gástrica	1 gr. 550 a 2 gr. 700	2 gr. 350
Laucha	Subcutánea	1 gr. 700 a 2 gr. 800	2 gr. 500
íd.	Gástrica	2 gr. 300 a 3 gr. 000	2 gr. 800

Las *lesiones anatomopatológicas* han mostrado la existencia de inflamación gástrica y hasta ulceraciones en la mucosa gástrica, en especial en los animales en los que se empleó la vía gástrica de absorción; inflamación duodenal; en hígado, pulmones y riñones apareció congestión. La irritación gástrica determinada experimentalmente en las lauchas nos ha llevado a comprobar por separado este aspecto. Se comprueba que esta irritación gástrica lleva en muchos casos a la aparición de ulceraciones gástricas y que dosis mayores les producen hemorragias gástricas. Probablemente la hemorragia y la ulceración resulten consecuencia de la excesiva secreción digestiva de ácido o pepsina o de los dos elementos. La administración conjunta de aspirina y de gluconato de calcio y de óxido de magnesio no parece disminuir la intensidad de esta agresión. En cambio, las soluciones de aspirina en bicarbonato de sodio dan la impresión de que disminuyen la severidad de la ulceración.

2º — El tratamiento de la intoxicación experimental con diversas sustancias como el bicarbonato de sodio, el gluconato de sodio, el cloruro de sodio y el lactato de sodio sin determinar pronunciadas mejorías llevan a resultados relativos. En el cuadro II se proporciona los mismos.

CUADRO II

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION EXPERIMENTAL

Dosis tóxicas de aspirina

Animal	Dosis de la droga por kilo	Vía	Substancia empleada	Resultado
Conejo	0 gr. 400	Venosa	Bicarbonato de sodio	Vive
íd.	0 gr. 500	íd.	Cloruro de sodio	Muere
íd.	0 gr. 500	íd.	Lactato de sodio	Vive
íd.	0 gr. 450	íd.	Gluconato de calcio	Vive
Perro	0 gr. 300	íd.	Gluconato de calcio	Vive
íd.	0 gr. 400	íd.	Lactato de sodio	Vive
íd.	0 gr. 400	íd.	Bicarbonato de sodio	Muere

Con dosis mínima mortales de aspirina

Animal	Dosis de la droga por kilo	Vía	Substancia empleada	Resultado
Conejo	0 gr. 700	Venosa	Bicarbonato de sodio	Muere
íd.	0 gr. 700	íd.	Gluconato de calcio	íd.
íd.	0 gr. 700	íd.	Lactato de sodio	íd.
íd.	0 gr. 700	íd.	Cloruro de sodio	íd.
Perro	0 gr. 500	íd.	Lactato de sodio	íd.
íd.	0 gr. 500	íd.	Gluconato de calcio	íd.

a) El bicarbonato de sodio acelera la descomposición de la aspirina y contribuye a la formación de acetato y salicilato de sodio. El empleo de bicarbonato de sodio en el lavado de estómago de los intoxicados con aspirina puede ser, probablemente, de valor sólo si es realizado en la primera o segunda hora después de la ingestión de la droga tóxica, cuando aun la mayor parte de la misma no ha pasado por el duodeno. También la administración oral de bicarbonato de sodio como un antídoto está contraindicada en el estado avanzado, cuando ya la absorción de la aspirina, se halla casi o totalmente terminada.

b) La administración de aspirina asociada al gluconato de calcio no permite establecer completa protección para la primera en cuanto se refiere a la mortalidad o bien a disminuir la intensidad o tiempo de aparición de los efectos: vómitos, la depresión o hiperexcitabilidad del sistema nervioso central. En algunos animales se nota, no obstante, cierta defensa renal; la presencia de albúmina disminuye.

c) El empleo de cloruro de sodio asociado a la aspirina no atenúa mayormente la toxicidad de esta última; por ejemplo, la acción hemolítica que provoca el tóxico no es evitada o disminuída.

d) En la intoxicación por aspirina resalta su acción sobre el centro respiratorio en lo que interviene la producción de

acidosis. La solución de lactato de sodio, por vía venosa, aparecería como levantando la reserva alcalina.

El *tratamiento* de la intoxicación humana determinada por el ácido acetil-salicílico y también en la intoxicación experimental en animales, es sintomático; procura combatir la acidosis y la deshidratación. El lavado de estómago debe ser realizado para eliminar los restos del veneno que permanecen en la víscera. El sulfato de magnesio es dado para la vía intestinal y a continuación del lavado anterior, aprovechando la sonda colocada. El suero fisiológico ha de neutralizar los efectos de los vómitos, diarreas y sudor; podrá contribuir a disminuir la acción hemolítica. La solución hipertónica de suero glucosado, por vía venosa, ejercerá acción renal y hepática. Las inyecciones endovenosas o subcutáneas de la solución molar 1 de lactato de sodio llevada a la solución isotónica molar 6 en la solución de Ringer, junto con las inyecciones de glucosa, podrán influir en el tratamiento de la acidosis. Si se está en presencia de excitación cerebral habrá que acudir a las pequeñas dosis de sedativos. En cambio, en personas con manifestaciones de depresión se administrarán estimulantes, cafeína y efedrina. La adrenalina es la droga de elección en el tratamiento de las manifestaciones alérgicas.

RESUMEN

El ácido acetil-salicílico, por sus propiedades analgésicas, antitérmicas, etc., tiene amplias indicaciones. No provoca decalcificación ósea. La dosis mortal es de alrededor de 20 gramos pero, en sujetos sensibilizados, alérgicos, dosis mucho menores han determinado graves trastornos y hasta la muerte. En los sensibilizados, la alteración se puede producir hasta con una primera administración de la droga. La sensibilidad a la aspirina, que se produce con dosis hasta de medio a un gramo, es considerada como una forma común de hipersensibilidad a la droga y es más frecuente de lo que en general se supone. El

asma es uno de los tipos más frecuentes de reacción; también la rinitis, la urticaria, dolores abdominales, púrpura, edema angioneurótico; también reacciones fatales.

En la intoxicación por la droga interesa establecer: a) la salicilemia; b) el Ph del suero y de la orina; c) el contenido del anhídrido carbónico del suero; este contenido y el Ph del suero y orina lleva a aclarar el aspecto del equilibrio ácido-básico; d) el tiempo de protrombina; e) análisis de orina; f) determinar el cloro, la glucosa y el nitrógeno no proteico del suero sanguíneo; g) en la toxicidad de la aspirina ha de considerarse la trascendencia de la acidosis y de la acción directa sobre el centro respiratorio.

Se determina la toxicidad experimental; determinación de dosis mínima mortales en perros, conejos y lauchas; se examina la posibilidad de la eficacia en el envenenamiento de sustancias como el bicarbonato de sodio, gluconato de calcio, cloruro de sodio y el lactato de sodio.

R E S U M E

Par ses qualités analgésiques et antithermiques, l'acide acetylsalicylique, a plusieurs indications. Il ne rend pas de décalcification osseuse. La dose mortelle est de 20 grammes plus ou moins, mais chez les sujets sensibilisés et allergiques, des doses beaucoup plus petites ont déterminé de graves troubles et même la mort. Chez les sensibilisés, on peut provoquer l'altération même avec la première administration de la drogue.

La sensibilité à l'aspirine, occasionnée par la dose d'un demi gramme, est considérée comme une forme commune d'hipersensibilité à la drogue. L'asthme est un des types plus fréquents de réaction; la rhinite, l'urticaire, les douleurs abdominales, la purpura et l'oedème angionéurotique sont aussi des réactions fatales.

Dans l'intoxication par la drogue on doit établir: a) la salicylémie; b) le Ph du sérum et de l'urine; c) le contenu de l'anhydride carbonique du sérum; ce contenu et le Ph du sérum et de l'urine expliquent l'aspect de l'équilibre acide-basique; d) le temps de la protrombine; e) l'analyse d'urine; f) la détermination du chlore, de la glycose et de l'azote non protéique du sérum sanguin; g) dans la toxicité de l'aspirine on doit

considérer l'importance de l'acidose et de l'action directe sur le centre respiratoire.

On détermine la toxicité expérimentelle; détermination de la dose minime mortelle chez les chiens, lapins et souris; on examine la possibilité de réussir dans l'empoisonnement de substances telles que le bicarbonate de sodium, le gluconat de calcium et le chlorure et lactat de sodium.

A B S T R A C T

By its analgesic and anti-thermal qualities, the acetylsalicylic acid has many indications. It doesn't provoke osseus decalcification. The mortal dose is about 20 gms. but, in sensitized allergic patients, smaller doses have determined serious troubles and even the death. In sensitized patients, the alteration can be provoke even with the first administration of the drug.

The sensibility to aspirin, produced even with a dose of one half of a gram, is considered as a general form of hypersensibility to the drug. The asthma is one of the more frequent types of reaction; the rhinitis, the urticaria, abdominal pains, the purpura and the angioneurotic edemã are also fatal reactions.

In the drug intoxication we must establish: a) salicylcemia; b) serum and urine Ph; c) carbonic anhydrid contents of the serum; this contents and the serum and urine Ph guide us to clear the aspect of the acid-basic equilibrium; d) prothrombin time; e) urinalysis; f) determination of chlorine, glucose and non proteic nitrogen of the sanguineous serum; g) in the aspirin toxicity we must consider the importance of the acidosis and of the direct action upon respiratory centre.

We determine experimental toxicity; determination of minimum mortal doses in dogs, rabbits and rats; we examine the possibility of success in poisoning substances such as sodium bicarbonate, calcium gluconate and sodium chlorate and lactate.