

CAPITULO II

DATOS FARMACOLOGICOS SOBRE EL ACIDO SALICILICO Y SALICILATO DE SODIO

Historia. — Desde el siglo XVII las hojas y cortezas de sauce eran empleadas contra las “fiebres”.

Fontana (1825) y Leroux (1828) aislaron la salicina.

Fué preparado por primera vez en 1838 por Piria, a partir de la salicina.

Cahours en 1844 y Proctor prepararon el ácido del aceite de gualteria.

Kolbe y Lantemann lo produjeron sintéticamente del fenol en 1860. Kolbe ideó un proceso sintético comercial en 1874. También investigó su acción antifermentativa.

La salicina fué empleada en 1874 por Madagan para el reumatismo que él consideraba como de origen palúdico.

Stricher (1876) introdujo en la terapéutica el ácido salicílico, pero fué sobre todo Germain-Sée, que en una memorable comunicación a la Academia de Medicina (26-7-1877) hizo vulgarizar y conocer el empleo del salicilato de sodio.

El ácido salicílico existe naturalmente en la Reine de Prés y en la esencia de Wintergreen, pero se lo prepara químicamente.

Tiene aspecto de polvo ligero, formado por finas agujas incoloras, inodoras, de sabor al principio azucarado, luego picante, acre y desagradable.

Es soluble en 500 partes de agua fría y 15 partes de agua hir-

viendo; en 3 partes de alcohol de 90 grados; 2 partes de éter y 50 partes de glicerina.

Toma un tinte rosa bajo la influencia de la luz directa. Con cloruro férrico la solución acuosa de ácido salicílico da una bella coloración violeta.

El *salicilato de sodio* es un polvo blanco, cristalino, formado por agujas o escamas sedosas; se disuelve en su peso de agua a 15 grados, en alcohol y glicerina. Su sabor es dulzaino, luego salado, un poco acre y también irritante. A la luz se colorea de rosa y luego negro. Su solución acuosa es neutra al tornasol; con cloruro férrico da coloración violeta (Manquat, 1922).

Diferentes acciones farmacológicas de los salicílicos. — Tienen acción analgésica similar al ácido acetyl salicílico. Antipirético, rebaja rápidamente las temperaturas febriles, probablemente aumentando el calor por dilatación cutánea (Manquat, 1922).

Puede tener un leve efecto diurético (Blanchier, 1879). Dosis grandes disminuyen la cantidad de orina por diaforesis, por retención del agua. Esto es acompañado por irritación renal, como también por disminución de la permeabilidad renal. Con las dosis ordinarias estos cambios desaparecen rápidamente, y aparentemente, sin mal ulterior, al continuarse su administración (Scott, Uroburu y Hanzlik, 1916; Lentlye, 1902; Knecht, 1904. Citados por Sollman, 1937).

Están los salicílicos entre las pocas drogas que aumentan la secreción de la bilis (Raff y Balch, 1897; Okeda, 1915). El ácido salicílico fué usado en ictericia obstructiva y cólico biliar, pero no se asegura su valor (Sollman, 1937).

En la diabetes melitus fueron útiles para disminuir la producción de azúcar y consumición de agua, pero su eficacia es inconstante (Ebstein y Mueller, 1876).

Acción local sobre la piel. — Aplicado en sustancias o en solución concentrada produce una lenta y dolorosa destrucción del epitelio. Se usa en pomadas dos a diez por ciento en afecciones de la piel (urticaria) y contra pitiriasis versicolor, en loción en alopesía, en talco contra pies sudorosos y en colodión en emplastos para callos y verrugas (Sollman). Berkenbuch, 1915, recomienda

una pomada al 10 por ciento contra inflamación de la piel, granos y eczemas.

Sauerland, en 1912, encontró que aplicaciones salicílicas en la piel son causa de sensibilidad persistente seguida de erupciones. Esto en todas partes de la piel, no sólo donde ha sido aplicado el salicilato. Otros irritantes no produjeron dicha sensibilidad (Sollman).

Sobre las membranas mucosas las soluciones concentradas de ácido salicílico causan considerable irritación y corrosión superficial. Los salicilatos no causan este efecto. También ablanda el esmalte de los dientes.

Las soluciones de ácido salicílico y salicilato se difunden rápidamente a través de membranas coloidales, y entran en células vivas que son generalmente impermeables a otros ácidos (Harvez, 1914).

Acido úrico. — La eliminación en aumento es debida (como en el atofan) a permeabilidad aumentada en los riñones para el ácido úrico, porque el contenido de ácido úrico en la sangre baja durante la administración del ácido salicílico, y reasume su nivel anterior al cesar el tratamiento (Sollman).

Como *antiséptico*, el ácido salicílico tiene valor limitado. Retarda la permeabilidad sin destruir los gérmenes.

El salicilato de sodio también es antiséptico.

Acción sobre la sangre. — El ácido salicílico en el organismo provoca disminución del número de glóbulos rojos y blancos. La cantidad relativa de eosinófilos y linfocitos aumenta, mientras que los polinucleares disminuyen, el porcentaje de basófilos presenta oscilaciones irregulares (L. J. H. Denis, 1923).

El ácido salicílico actúa igual que cualquier otro ácido a igual concentración: destruye los glóbulos rojos; provoca aparición de hematina, coagulando la sangre (Christian).

El ácido salicílico en el organismo produce a veces leucocitosis (Nicolaiier).

Según Schereilerman-Zandy produciría aumento de la destrucción de los glóbulos blancos.

El ácido salicílico, al igual que la quinina, tiene acción específica sobre los leucocitos. Los movimientos de éstos se inhiben ya

por la acción de soluciones muy diluidas de tales sustancias (Meyer y Gotlieb, 1927).

Binz, en 1875, descubrió que los leucocitos eran paralizados y muertos por el ácido salicílico igual que la quinina y otros derivados aromáticos.

Ikeda, en 1916, no observó la emigración de las células blancas del mesenterio inflamado.

En mamíferos se duplican una hora después de la administración de salicilato y vuelven a lo normal a las dos horas, pero Ghering, en 1915, encontró que el salicilato y otros antipiréticos no producen leucocitosis como se creía anteriormente.

Acción del salicilato de sodio en el reumatismo. — En la fiebre reumática su acción ha sido, y es, muy discutida. En el Congreso Internacional contra el reumatismo, realizado en París en el año 1932, autores de fama mundial aseguran su especificidad; por otro lado, autores, también de fama mundial, niegan tal especificidad.

En la Farmacología de Sollman, leemos: “En la fiebre reumática, la administración de salicilato hace desaparecer el dolor y la fiebre, la inflamación local, inmovilidad, hinchazón y enrojecimiento se atenúan; en términos generales, el paciente mejora. Estos beneficios decaen cuando se suspende el tratamiento salicilado.

Las lesiones cardíacas reumáticas no son aliviadas directamente (Vulpian, 1880). Indirectamente el tratamiento salicilado tiene importancia en este sentido por favorecer el descanso y evitar la fiebre, el dolor y el insomnio”.

En el reumatismo articular agudo, el salicilato de sodio tiene acción específica (A. Manquat, 1922).

Bezançon y Weil (Cuatrecasas, 1938) consideran al salicilato de sodio un medicamento puramente antialérgico, antireaccional que tiene acción idéntica en estados de apariencia distinta. Tzanek y Klotz se muestran conformes con tal opinión.

Sicard (Cuatrecasas, 1938) sostiene que en algunos brotes agudos de fiebre reumática se obtiene gran beneficio con el salicilato, mientras que en otros casos, pese al vigoroso tratamiento, duraron dichos casos hasta cinco meses. Basa la ineficacia del tratamiento

en que: si diez gramos diarios de salicilato no hacen nada, tampoco se obtendría aumentando la dosis.

Belli (Cuatrecasas, 1938) da como criterio de especificidad, la sensibilidad a la indicación salicilada, aunque hay algunos que no ceden a tal indicación, por lo tanto ésta no es de acción constante. Cuando no respondiese al tratamiento salicilado, se trataría, de reumatismo primario o de un reuma focal.

Danielopolu (Cuatrecasas, 1938) admite la quimioterapia salicilica como única y definitiva del reumatismo.

Gelman (Cuatrecasas, 1938) considera útil la saliciloterapia en formas agudas y exudativas, y sin efecto en formas productivas y nodulares.

Costa Bertani (1936) hace un estudio minucioso en diez enfermos y concluye: "En virtud de los resultados obtenidos puede considerarse netamente específica la acción del salicilato de sodio en la fiebre reumática, y ha ta en algunos casos, podría llamarse sorprendente, debido a su rapidez de acción. Si después de un tratamiento enérgico no se obtiene resultado, a lo sumo en 48 horas, habría que pensar que no se trata de fiebre reumática. Claro está que hay excepciones, desde que no hay nada axiomático en medicina".

Recabamos entonces para el salicilato de sodio una acción terapéutica netamente específica y no como se lo considera un medicamento antiflogístico o analgésico general capaz de determinar mejorías en un proceso que no sea fiebre reumática".

Marañón (1933) expone: "El tratamiento del reumatismo poliarticular genuino o cardiovascular se basa en la medicación salicilica, cuya especificidad, si se emplea sin timidez, conviene hacer notar una y otra vez, que es el mejor argumento en pro de la especificidad bacteriana de la enfermedad. Puede haber casos resistentes al salicilato por mala técnica de su empleo o por otras causas, como hay sífilis resistentes al mercurio y al bismuto, y paludismo resistente a la quinina. Cuando se estudia bien a los enfermos, resulta por sí sola la conclusión de que toda artropatía aguda que se resiste al salicilato depende de otras causas distintas.

Aún cuando se admite que la acción del salicilato no es bactericida, sino que actúa por un mecanismo físico-químico que toda-

vía desconocemos, es evidente que las alteraciones articulares y endocárdicas que se desvanecen por dicha medicación, son estrictamente específicas y bien distintas de otras clínicamente semejantes, producidas por gérmenes diversos como tuberculoso, estreptocócico, etc.”.

Este autor y Lutembacher, sostienen: “Enfermedad que cura por salicilato es reumatismo” (Prueba terapéutica).

Por el contrario (Cuatrecasas, 1938), expone casos en que con salicilato no obtuvo nada más que evitar nuevos brotes, y mantener la enfermedad en estado latente; sólo logró la curación total, con extirpación de amígdalas, con auto-vacunas y el aislamiento de un estreptococo hemolítico, según él, causantes de la enfermedad.

Schottmüller (Cuatrecasas, 1938) niega también la especificidad de acción del salicilato de sodio en la poliartritis, encontrando al piramidón más activo que el salicilato de sodio.

J. A. Lichty y S. P. Hooker, 1941, han estudiado las variaciones experimentadas en la eritrosedimentación, al administrar salicilato de sodio a enfermitos de la primera infancia, y chicos mayores, comprobando que la fiebre, leucocitosis y ataques, disminuyen al irse normalizando la velocidad de sedimentación de los hematíes.

Antes se seguía administrando salicilato durante semanas después de haber obtenido la normalización de la eritrosedimentación, pero ahora se suspende el tratamiento, no bien se obtiene dicha normalización, si bien es cierto que hubo casos en que la velocidad de sedimentación de los hematíes volvía a acelerarse apenas se suspendía el tratamiento salicilado.

Estos autores exponen una tabla con los resultados obtenidos en siete enfermitos.

Bendien, Newberg y Snapper (Lichty y Hooker, 1941) encontraron que agregando salicilato de sodio en la sangre “in vitro” la eritrosedimentación bajaba considerablemente, pero esto se obtenía con una concentración tres veces mayor a la que alcanza la sangre del paciente administrándole salicilato. Por tanto, esto no nos explica el mecanismo por el cual el salicilato hace que en el reumatismo disminuya la velocidad de sedimentación de los hematíes.

Acción del salicilato de sodio en otras variedades de reumatismo. — Los salicilatos son mucho menos certeros en reumatismos atípico, sub-agudo, crónico o muscular, lumbago, etc., aunque casi siempre tienen un efecto analgésico.

En gota aguda son a veces muy efectivos (Vulpian, 1880). No tienen eficacia en artritis escaarlatinosa y gonorreica (G. Sée, 1877). En corea es difícil comprobar sus beneficios.

A. Manquat (1922) dice: “La acción del salicilato de sodio en el reumatismo crónico es menos decisiva y menos durable que en las enfermedades agudas”.

Es eficaz en el reumatismo muscular, cuando la ciática es de origen reumático, produciendo cesación de los dolores.

También se ha ensayado el tratamiento salicilado en la iritis reumática”.

Chapuy, en un estudio de tesis, señala la acción a veces notable del salicilato de sodio en el reumatismo agudo tuberculoso en que son frecuentes las endocarditis acompañadas de síndromes artrálgicos.

Formas salicilo resistentes (Cuatrecasas,, 1938). — Es evidente que hay formas confirmadas de reumatismo y completamente incurables por el salicilato de sodio. Hay autores que sostienen que asociando a la medicación proteínoterapia y otros, conseguirían mayor efecto.

Sampayo ha estudiado el asunto relacionando la afección reumática con el funcionamiento de la tiroides. En realidad se consigue con ésto, la resistencia a dosis elevadas de salicilato aumentando la tolerancia del organismo. No puede creerse, sin embargo, que en el factor tiroides pueda hallarse la explicación de la salicilo-resistencia. Lo explicable es que el poder antiséptico del salicilato resulte escaso ante la gran malignidad y virulencia de algunos gérmenes.

Otros autores (Costa Bertani, 1936) aseguran que en los casos en que no se obtiene resultados positivos con la administración de salicilato, se debe a la timidez con que se usa el medicamento, pues él consiguió curar casi en veinticuatro horas, enfermos que llega-

ron a su poder en mal estado por la ineficacia del tratamiento.

Mecanismo de acción (Sollman, 1937). — Su mecanismo de acción antireumática está probablemente unido con su acción analgésica y antipirética. No es probable que mejore irritaciones químicas y edemas (Hanzlyk y Tamter, 1923; Laquer y Magnus, 1921). La explicación analgésica se basa en la eficacia de los salicílicos en otras condiciones dolorosas (Laborde, 1877; Vulpían, 1880) y en el efecto de otros analgésicos (morfina) y antipiréticos (quina); también alivian síntomas de reumatismo agudo rápida y efectivamente.

Algunos sostienen que los salicilatos actuarían en el reumatismo poliarticular agudo como un antiséptico; esto es sugerido por las grandes dosis necesarias, la poca eficacia de otros antipiréticos y analgésicos (según otros hay antipiréticos y analgésicos que actúan con resultados positivos) y la relativa ineficacia de los salicílicos en otras formas de artritis.

En contra de este punto de vista, habla la pronta reaparición de los síntomas si se suspende el tratamiento salicilado, y el no prevenir la infección cardíaca.

Absorción, distribución y eliminación de salicílicos (Sollman, 1937). — Cualquiera que sea la vía de penetración los salicílicos pasan rápidamente a la sangre y circulan como tales, donde se los puede descubrir químicamente (Fiessinger y Herossey) diez minutos después de su ingestión bucal o rectal, y donde su tasa es máxima alrededor de una hora.

Son más fácilmente absorbidos por boca y por el recto. Puede quedar una porción de salicilato de sodio mucho tiempo en el estómago, especialmente si ha sido precipitado como ácido salicílico.

Los ésteres son prontamente absorbidos en los intestinos, algo saponificados y en parte sin descomposición. Los ésteres también se absorben en cierta proporción por la piel sana (Sollman, 1937).

Los ésteres insolubles pasan rápidamente por el estómago sin cambio material y son absorbidos gradualmente por los intestinos (Barrow, 1911 — perros con fístula intestinal).

Blanchier, en 1879 estudió en perros la distribución de los salicílicos en los órganos y encontró en la saliva, bilis, líquido cerebro espinal, articular, etc.

Uenckel, en 1895, lo encontró en la bilis, pero no en el jugo gástrico.

Tillipi, en 1900, lo demostró en la sinovia, en el cerebro y en el cordón espinal.

Vinci, en 1905, confirmó su presencia en todos los órganos y secreciones, pero encontró más en los órganos secretores (riñón, hígado, mucosa gástrica) y en la sangre más que en otros órganos. El sistema nervioso mostró positiva la reacción salicílica, sólo después de grandes dosis. Stockman, en 1906, encontró cantidades considerables en el líquido articular, además, mucosa bronquial y pleural.

Scott Hantzik, en 1916, encontró en el líquido articular de reumáticos un porcentaje algo menor que en la sangre.

Hofbaner dice que aparece en los esputos sólo bajo ciertas condiciones.

La concentración en el humor acuoso es mayor que en la sangre.

Jacoby y Bondi, en 1906, encontraron la más alta concentración de salicilato en el serum y relativamente alto en las articulaciones, especialmente en conejos infectados con *estáfilococo*, de manera que las articulaciones afectadas tuvieron una afinidad electiva mayor para el salicilato; esto explicaría su acción predominante sobre ellas.

Acido salicílico libre no existe en los tejidos. Scott y Thoburn, en 1916, no encontraron ácido salicílico libre en los líquidos articulares de reumáticos.

Los salicilatos no se acumulan en el organismo. La excreción varía con la preparación, dosis, y también en los enfermos. Probablemente estas diferencias pueden explicar las variaciones de eficacia y tóxicas.

Blanchier, en 1879, investigó el tiempo normal de excreción; administrando dosis de uno a dos gramos apareció en orina de los 15 a 18 minutos y terminó a las 22 horas. Con dosis de cuatro a

cinco gramos estuvo terminada a las 44 horas. Después de una administración continuada la excreción persistió de 3 a 8 días.

Ehrman encontró que la excreción en el hombre se terminaba entre 3 y 12 horas y opina que es apurada por los álcalis. Gaulier dice que se completa entre 18 y 26 horas, y encontró que no es influenciada por el bicarbonato de sodio (Sollman, 1937).

Contrariamente a lo que podría creerse, la eliminación no es muy rápida si el medicamento se introduce por vía intravenosa.

La excreción en la fiebre reumática es en un 10 por ciento menor que en individuos normales, el déficit es mayor en las primeras diez a veinte horas de la administración. No es debido a retención, o a diferencias diuréticas, pero en parte a excreciones en el sudor, y a su destrucción principalmente.

El porcentaje de salicilatos en la sangre y orina en los enfermos de fiebre reumática, es poco más que la mitad que en seres normales (Sollman, 1937).

Otros investigadores (Ehrman, Hanzlik, Uroburu) no encontraron diferencias entre normales y reumáticos.

En el alcoholismo crónico, morfinismo, tuberculosis y alteraciones renales, la excreción está disminuída (Sollman, 1937).

Administración y dosis. — El uso del ácido salicílico libre ha sido abandonado por sus propiedades cáusticas e irritantes, pero como también los salicilatos liberan ácidos en el estómago no faltan los efectos secundarios.

El salicilato de sodio es el más comunmente usado, no obstante su sabor desagradable, el cual puede ser en parte disimulado usando como correctivo esencia de anís, menta, etc.

Para ser efectivo en el reumatismo agudo deben administrarse grandes dosis.

La vía bucal es la más frecuentemente usada. Las dosis varían entre 1 y 25 gramos por día repartidos en dosis fraccionadas de 1 a 1,3 gramos cada hora, hasta que aparezcan síntomas tóxicos, en cuyo caso debe suspenderse por 12 horas. Después de esto debe darse un gramo cada cuatro horas durante varias semanas.

Si el estómago no lo tolera, puede administrarse por el recto.

Según algunos, la droga es prontamente absorbida por esta vía, pero según otros la absorción parece mucho más irregular.

Se usa, aunque poco, la vía subcutánea.

Por vía endovenosa en solución glucosada al 10 por ciento el salicilato de sodio ha llegado a ser de uso curativo en el tratamiento del reumatismo articular agudo, de la encefalitis epidémica y de diversas afecciones nerviosas. Esta solución al 10 por ciento glucosada, es cáustica; una inyección al lado de la vena provoca fuertes dolores y escaras. A menudo este tratamiento debe ser interrumpido por la obliteración venosa que suele provocar.

Ontaneda L. y Argibay Molina (1935) han ensayado un método, administrando soluciones diluídas, gota a gota por vía endovenosa (fleboclisis). Ellos emplean soluciones de salicilato de sodio al 4-6 por mil, administrando en el día un total de 3 a 4 litros.

Se encuentran muy satisfechos con los resultados. Han empleado para la administración una ampolla sifón de suero, invertida, conectada con un gotero de Murphy. La administración en esta forma, de grandes dosis de salicilato variable entre 10 y 15 gramos en el curso de 24 horas, es muy bien tolerada por el organismo.

“Los síntomas fiebre, dolor, tumefacción articular, mejoran rápidamente y desaparecieron en casi todos con la primera cura.

Ofrece este método, como ventajas positivas y definitivas:

Yugula rápidamente el brote agudo, del reumatismo articular agudo.

Debe ensayarse cuando ha fracasado el tratamiento habitual.

Es el mejor tratamiento cuando haya intolerancia digestiva insalvable.

Debe preferirse a cualquier otro frente a un reumatismo articular agudo, muy agudo o complicado, especialmente en reumatismo cardioevolutivo. En este caso deberá emplearse poco líquido aumentando la concentración del salicilato y se usará como suero el glucosado al 10 por ciento”.

Herrera Ramos (1938) llega a administrar 18-20 gramos y hasta 22 gramos diarios de salicilato de sodio sin tener los menores trastornos de intolerancia, asociando al tratamiento la insulino-glucoterapia. Para esto usa 10 a 20 unidades de insulina subcutánea.

nea por día y en dos veces, acompañada de 3 gramos de glucosa por unidad.

Preconiza como vía de introducción de un modo asociado: la vía bucal, rectal e intravenosa, para hacer una terapéutica completa, eficaz.

Uso externo. — El débil poder antiséptico de las soluciones de salicilato de sodio es corrientemente utilizado en el tratamiento de faringitis y amigdalitis aguda (gargarismos al 4 y 5 por mil). Este modo de emplearlo es absolutamente analgésico.

El salicilato de metilo puede dar alivio aplicándolo externamente en las partes doloridas.

Toxicología de los salicílicos. — Según los interesantes estudios de Herrera Ramos (1938) sobre intoxicación por el ácido salicílico, se tiene que:

“Clínica y bioquímicamente la intoxicación salicílica es una ácido-cetosis que evoluciona en dos períodos:

1°.) Un período inicial en que domina la acidosis con síndrome de disnea, agitación y angustias.

2°.) Un período en el cual hay acetosis con acidosis, dando lugar a un conjunto clínico: disnea, somnolencia, midriasis y astenia.

La cetosis se descubre clínicamente por la cetonuria. En los cuadros de evolución rápida la disminución de la reserva alcalina es mínima, predomina la cetosis.

En los cuadros de evolución lenta y progresiva la acidosis es neta y la alcalopenia sanguínea es muy marcada.

El origen de esta intoxicación estaría en la acción inhibidora y diastásica del salicilato que traba la función glucogénica del hígado. La acción del salicilato de sodio da al cuadro humoral un carácter especial, pues da una acidosis y al mismo tiempo un exceso de sodio.

La acción directa del salicilato sobre la reserva alcalina y la acidosis, en general es mínima, su actividad es sobre todo indirecta por “dimetabolismo”.

Una vez aparecida la acidosis y la cetosis, progresan rápidamente llevando la enfermedad al coma, si no es tratada precozmente”.

Etiología de la acidez salicílica. — La mayor parte de los casos de la acidosis han sido observados después de la administración bucal y sólo excepcionalmente en el curso del uso por vía rectal y venosa. Los accidentes sobrevienen no sólo con dosis fuertes, sino también con dosis débiles. Los signos clínicos de la acidosis salicílica son muy semejantes a los de otras acidosis. Se observa entorpecimiento y disnea respiratoria tipo Kussmaul. Los delirios no siempre se presentan, pudiendo de tal manera considerarse como independientes de la acidosis. Al entorpecimiento, en los casos graves, sigue el coma, comunmente hay hipotermia, pero a veces se observó hipertermia. El aliento presenta olor neto a acetona. Las convulsiones, zumbido de oídos, sordera, no parecen imputables a la acidosis, aunque hay autores que opinan que se debería a trastornos ocasionados por la intoxicación, en la delicada circulación del caracol (Herrera Ramos, 1938).

Franziska Kerty, de sus investigaciones deduce que los síntomas de intoxicación aparecen generalmente a la dosis de 20 a 40 gramos (Kerty, 1929).

Ella ha encontrado alteraciones hemáticas pero no ha llegado a dilucidar si son imputables al ácido salicílico o a una alteración del equilibrio ácido-básico.

Salicilatos naturales y sintéticos. — Antes los fabricantes interesados decían que el salicilato de sodio sintético, debido a posibles impurezas, es más tóxico y menos eficaz que el preparado del aceite de Wintergreen o abedul.

Torino y Litter (1941) han hecho un estudio sobre la toxicidad del salicilato natural y el sintético.

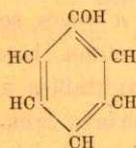
Utilizaron para ello, soluciones al 4 por ciento en agua bidestilada, y cobayos como animales de experimentación.

Aplicando el método de Gaddum y trabajando con dosis de 0.40 y 0.60 gramos encontraron una desviación standard (que establece límites entre los cuales debe considerarse la toxicidad relativa de ambas sales) situada muy cerca de la cifra que corresponde a igual toxicidad.

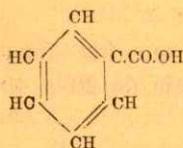
Ambas cifras correspondieron a una probabilidad ($P = 0,66$) que no es la que habitualmente se utiliza en los cálculos estadísticos de los métodos biológicos, ya que en general se debe utilizar $P = 0,99$.

En cuanto a las impurezas, son las mismas para uno y para otro.

Relación entre la constitución de salicílicos y acción específica antirreumática.



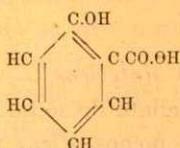
Radical fenólico, es inactivo.



Acido benzoico, tiene una eficacia limitada.

Ambos radicales: fenólico y carboxílico son necesarios, y deben

estar en posición orto



para tener completa eficacia.

Derivados que pueden ser convertidos en ácido salicílico en el organismo son eficaces de acuerdo a la cantidad de ácido salicílico que son capaces de dar, pero si el $H+$ de cada grupo se combina firmemente (como en el ácido metil salicílico y en el ácido salicilúrico) son inactivos.

La introducción de nuevos grupos en el núcleo benzol, y en los ácidos cresotínicos, no entorpecen la acción (May, 1909 y Stockman, 1913).

Por otra parte, se cree que la acidez ocasionada por los salicílicos se debería al OH fenólico (Sollman, 1937).