Our results permit the conclusion that, at certain concentrations, there are no qualitative differences between the different beverages, and that intensity of the intoxication, and the death of the animal, are due to the concentration of the alcohol, no matte what may be its origin, and do not depend upon other factors.

Toxicidad comparada del alcohol y las distintas bebidas destiladas A.N.C.A.P. en animales de sangre caliente *

J. J. ESTABLE y J. W. GREZZI

INTRODUCCIÓN.— Es, sin duda alguna, el alcohol etílico, el principal responsable de la actividad tóxica de las bebidas destiladas. Pero junto a él se encuentran una serie de impurezas, o congéneres, producidas durante la fermentación y modificadas en los procesos de rectificación y añejamiento, variables según la materia empleada, que son las que caracterizan cada tipo de bebida, dándole su sabor y bouquet especiales.

El papel jugado por estas impurezas sobre las acciones tóxicas de las bebidas alcohólicas, ha sido estudiado experimentalmente desde hace muchos años, siendo al parecer dilucidado en el último decenio, por el equipo de investigadores americanos de la Universidad de Yale, bajo la dirección del Prof. Haggard.

El primer trabajo relacionado con este problema data de 1895, en que Joffroy y Serveaux,[1] experimentando en conejos, administran diferentes bebidas destiladas, a una misma concentración alcohólica, por vía endovenosa lenta y uniforme, hasta provocarle la muerte, a la que se llega con cantidades variables de las diferentes bebidas, que oscilan en algunos casos a diferencias tan grandes como de un 40 %. Estos resultados les permitieron llegar al extremo de afirmar que los efectos tóxicos no eran imputables al alcohol etílico, sino a las impurezas.

Baer, en 1898,[2] administrando las bebidas por vía oral, y Whitney, en 1911,[3] determinando la concentración alcohólica letal en rotíferos, con-

---

* Del Laboratorio de Experimentación Biológica, División Investigaciones Científicas, Administración Nacional de Combustibles, Alcohol y Portland. Pando, Uruguay. Presentado en la sesión del 18 de noviembre de 1954.

firman los resultados experimentales de los anteriores autores y concluyen que la toxicidad del alcohol es influída por la presencia de otras sustancias, presentes en las bebidas destiladas.

Hunt, en 1928,[4] comprobó por la administración oral o intravenosa a ratones, de whisky, que la toxicidad de éste era más elevada que la de una solución de alcohol de la misma concentración.

Barlow, en 1936,[5] comparando la acción tóxica del whisky y el alcohol etílico sintético, en diferentes animales (conejos, ratas, helmintos, dafnias, paramecias) corroboró los hallazgos experimentales de Hunt.

De todos los trabajos citados, puede sacarse como conclusión, que las diferentes bebidas, administradas con métodos comparables (vía de introducción, concentración alcohólica, etc.) producen la muerte del animal con cantidades variables, relacionadas a los otros componentes de las bebidas, pero sin establecer la extensión y el mecanismo de su acción.

Investigaciones llevadas a cabo en estos últimos años por Haggard y su escuela,[6] después de hacer la crítica a los resultados inconclusos de los trabajos precedentes, les permite afirmar que la toxicidad no se debe a una acción aditiva de las impurezas, sino a la influencia de las mismas sobre el metabolismo del alcohol, actuando a dosis del orden en que actúan hormonas y vitaminas.

En el extenso y documentado trabajo, los autores citados utilizan como criterio más satisfactorio para establecer la toxicidad comparativa de las diferentes bebidas, la muerte del animal por depresión del centro respiratorio.

El corazón, latiendo después de la detención de la respiración, tolera tensiones elevadas de alcohol, sin que aparezcan signos de insuficiencia, como ya fuera demostrado por los mismos autores.[7]

La insuficiencia respiratoria depende directamente de la tensión alcohólica a que está sometido el centro respiratorio,[8] lo que puede ser determinado con cierta aproximación, por el grado de alcoholemia. En efecto, si bien existe cierto paralelismo entre alcoholemia e insuficiencia respiratoria, la primera depende de muchos factores: cantidad de alcohol administrado, grado de absorción, distribución, oxidación, eliminación; algunos de los cuales son de difícil control y a los que es necesario prestarles preferente atención para poder sacar conclusiones satisfactorias, puesto que pueden hacer variar, entre límites muy amplios, la cantidad de una misma bebida necesaria para producir la intoxicación y la insuficiencia respiratoria.

Teniendo en cuenta todos estos factores, la cantidad de alcohol de las diferentes bebidas, que debe ser administrada, para producir una concentración sanguínea que lleve a la insuficiencia respiratoria es, de acuerdo a las experiencias de Haggard y colaboradores, variable según la pureza de la bebida empleada.

En el trabajo ya citado, en base a la cantidad de bebida requerida para producir la muerte del animal por paro respiratorio, demuestran los autores que, según la toxicidad de la bebida empleada, necesítase una mayor cantidad de bebida menos tóxica, para llegar a una concentración alcohólica sanguínea capaz de producir la insuficiencia respiratoria. Esta se produce cuando se llega a una determinada concentración de alcohol en los centros nerviosos, proporcional a la concentración del mismo en la sangre y que es prácticamente la misma para cualquiera de las bebidas empleadas, pero a la que se llega con cantidades variables de las mismas con un mismo tenor alcohólico y relacionadas inversamente a su toxicidad: menor cantidad para las más tóxicas; mayor para las de menos toxicidad. Es decir que las impurezas, de por sí no tóxicas en las proporciones encontradas en las diferentes bebidas, intervienen modificando el metabolismo del alcohol en el organismo, determinando una variación en la toxicidad de la bebida.

En resumen, para llegar a una misma concentración alcohólica sanguínea, capaz de provocar la muerte por insuficiencia respiratoria, se requieren cantidades diferentes de las distintas bebidas (de un mismo grado alcohólico), en razón inversa a su acción tóxica, ligada a su contenido en impurezas, las que hacen que el metabolismo del alcohol sea más o menos lento (más tóxicas o menos tóxicas), permitiendo llegar a una tensión alcohólica al nivel del centro respiratorio, tanto más rápida, cuanto mayor sea su toxicidad.

PARTE EXPERIMENTAL.— El método consiste en la administración repetida de pequeñas dosis de las distintas bebidas, por vía intraperitoneal, por un período de cuatro o más horas, hasta la obtención del paro respiratorio.[6]

Esta vía tiene ciertas ventajas sobre la oral y la intravenosa, permitiendo una impregnación pareja del organismo animal, quedando una insignificante porción del tóxico sin absorber.

Se prepararon soluciones de alcohol etílico puro, caña, grappa, cognac y whisky, cuyas características se pueden apreciar en la tabla I, con una concentración en alcohol absoluto de 40 grs. por 100 c. c.

Tabla I.

COMPOSICIÓN DE LAS BEBIDAS EMPLEADAS

Producto	Alcohol	Caña	Grappa	Cognac	Whisky
Alcohol en vol. % (aparente) ..	—	69,00	39,70	66,10	60,90
Alcohol en vol. % (real)	95,60	69,00	40,20	66,60	61,00
Acidez total, en ácido acético por litro	—	—	0,024	0,84	0,35
Extracto seco a 100° C, grs. por litro	—	0,14	2,34	2,30	1,22
Materias reductoras en sacarosa, grs. por litro	—	—	2,08	0,87	—

IMPUREZAS EN MILIGRAMOS POR 100 c. c. DE ALCOHOL A 100°

Acidez, en ácido acético	4,70	7,48	3,00	21,66	21,60
Esteres, en ester acético	7,04	79,52	171,60	166,50	52,80
Aldehidos, en aldehido acético .	Trazas.	34,63	36,25	23,91	7,28
Furfurol	No cont.	0,52	0,13	0,83	0,95
Alcoholes superiores, en alcohol isobutílico	No cont.	97,00	151,00	214,00	1.068,00
Coeficiente de impurezas	11,74	219,15	361,98	376,90	1.150,63

Los animales empleados, lauchas, cobayos y perros, fueron sometidos a un ayuno de dieciséis horas antes de las experiencias, con el objeto de disminuir la glicemia, factor que influye y hace variar el tenor del alcohol sanguíneo.

El ritmo de administración de la bebida fué, siguiendo a los autores ya citados, el siguiente:

Se comienza por dar 3,0 gr. de alcohol etílico por kgm. de animal; a los 30 minutos se inyecta 1,0 gr.; luego a los 45 y a los 60 minutos se administran 0,25 grs. (las soluciones empleadas tienen 40 grs. de alcohol etílico por 100 c. c.).

De esta manera, sin llegar a obtener una concentración alcohólica capaz de producir la insuficiencia respiratoria, se acorta notablemente el tiempo de administración de la dosis total.

A partir de la primer hora se administran cada cinco minutos, 0,125 grs. de alcohol por kgm. de animal.

Tan pronto como el animal queda inconsciente, se descubre la tráquea, se incinde y se coloca una cánula, para prevenir una prematura detención de la respiración, por obstrucción debida a la acumulación de mucocidades.

Producida la detención de la respiración, se extrae una muestra de sangre de la vena yugular o femoral, para determinar la alcoholemia, según el micrométodo de Casier y Delaunois.[9]

El animal es examinado postmortem, descartándose todos los resultados obtenidos en animales que presenten congestión o infección pulmonar, hemorragias abdominales u otra marcada anormalidad.

RESULTADOS.— Las cantidades de alcohol etílico absoluto necesarias para producir la muerte del animal por parálisis respiratoria, en los distintos animales empleados, usando soluciones de las diferentes bebidas, están dadas en la tabla II.

La concentración del alcohol sanguíneo, en el momento de la muerte del animal, puede observarse en la tabla III.

Tabla II.

CANTIDAD DE BEBIDA
(expresada en gramos de alcohol etílico por Kgm. de animal)
NECESARIA PARA PRODUCIR LA MUERTE
POR INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Bebida	Animal	Nº de determinaciones	Promedio
Alcohol	Perro	2	12,5
"	Cobayo	3	12,2
"	Conejo	1	13,0
"	Laucha	14	11,5
Caña	Perro	2	10,0
"	Cobayo	2	12,4
"	Laucha	14	13,3
Grappa	Perro	2	11,1
"	Cobayo	4	12,7
"	Laucha	15	11,2
Cogñac	Perro	2	9,4
"	Cobayo	4	10,5
"	Laucha	17	14,5
Whisky	Perro	2	10,9
"	Cobayo	2	11,3
"	Laucha	13	12,5

Tabla III.

ALCOHOLEMIA EN EL MOMENTO DE LA MUERTE POR INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

(gramos de alcohol etílico por litro de sangre)

Bebida	Nº de determinaciones	Promedio
En el cobayo:		
Alcohol	3	8,6
Caña	2	14,5
Grappa	5	9,3
Cogñac	4	9,6
Whisky	2	9,4
En el perro:		
Alcohol	2	8,5
Caña	2	9,2
Grappa	2	9,9
Cogñac	2	9,9
Whisky	2	9,4

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.— El examen de los valores presentados en las tablas II y III, permite observar los siguientes datos:

a) La concentración de alcohol en la sangre, en el momento de la muerte del animal por parálisis respiratoria, es prácticamente la misma, cualquiera sea el tipo de bebida empleado. El valor promedio es de 9,8 grs. de alcohol por litro y los valores extremos 8,5 a 14,5 grs. por litro.

Esto está completamente de acuerdo con los resultados obtenidos por los investigadores de Yale, ya citados, que en su trabajo [6] realizado sobre sesenta y cuatro muestras de alcoholes y bebidas alcohólicas de diversos orígenes y empleando un elevado número de ratas, obtuvieron valores de alcoholemia análogos a los nuestros.

b) Las cantidades de alcohol administradas para obtener la muerte del animal, demuestran que la toxicidad de las distintas bebidas empleadas es casi equivalente a la del alcohol de gran pureza utilizado como tipo de comparación. Algunas de las variaciones observadas están probablemente ligadas en relación a la especie animal empleada: así, pa-

ra el perro, se requieren dosis menores de caña y cognac, que para los otros animales, pero en general, promediando para cada bebida los valores en los distintos animales, se obtienen los siguientes resultados:

Caña	Grappa	Cognac	Whisky	Alcohol
11,9	11,6	11,4	11,5	12,3

Como puede apreciarse, los valores son sensiblemente iguales y ligeramente inferiores al obtenido con el alcohol de gran pureza. Todos estos resultados son mayores a los obtenidos por Haggard y asociados,[6] sobre la rata, que encuentran por ejemplo, para aguardientes comerciales, valores de 7,8 a 8,5; para alcoholes rectificados, de 8,9 a 9,7; para whisky, de 8,3 a 10,9; para cognac, de 8,0 y para gins, de 10,3 a 11,3; obteniendo para alcohol tratado con cal y carbón y redestilado, un valor de 11,8.

Con el objeto de determinar el grado de absorción de la solución alcohólica, administrada por vía intraperitoneal, dosificamos el alcohol no absorbido, en el líquido abdominal, en el momento de la muerte del animal. El valor encontrado sería de 0,8 grs. de alcohol etílico por kgm. de animal, superior al de 0,12 encontrado por Haggard y colaboradores y que debería tenerse en cuenta al considerar la dosis real que ha actuado, lo que acercaría más los resultados.

Esto hablaría, con las reservas de que esas experiencias se realizaron en ratas, empleando un número de animales muy superior al usado por nosotros, teniendo en cuenta que hemos usado el método tal como lo preconizan esos autores, a favor de una menor toxicidad de las bebidas y el alcohol ensayados por nosotros.

De todas maneras, estos resultados nos permiten afirmar que las bebidas ensayadas, con coeficientes de impurezas que van de 200 a 1100, producen la muerte del animal por parálisis respiratoria con dosis análogas a las empleadas con alcohol redestilado, de coeficiente de impurezas 11,7.

Por consiguiente debe atribuirse la toxicidad de las bebidas estudiadas a su contenido en alcohol etílico, no influyendo en la misma, en un grado apreciable, las impurezas que contienen, en los límites señalados, que son los corrientes que presentan las bebidas elaboradas por esta Administración y que dan el sabor y el bouquet característico a cada una de ellas.

RESUMEN.—Se compara la toxicidad de las bebidas destiladas elaboradas por ANCAP (caña, grappa, cognac y whisky), con la de un alcohol redestilado de gran pureza.

Empleando soluciones de las distintas bebidas a una concentración de 40 grs. de alcohol etílico por ciento, se determinan las dosis necesarias de alcohol de las mismas, capaces de producir, inyectadas intraperitonealmente a un ritmo lento y uniforme, en perros, cobayos y lauchas, la muerte de estos animales por insuficiencia respiratoria.

Se determina en cada caso el grado de alcoholemia, en el momento de la muerte del animal.

Los resultados obtenidos demuestran que la parálisis respiratoria se produce siempre cuando el alcohol en la sangre llega a una concentración promedio de 9,8 grs. por litro (valores extremos 8,5-14,5), cualquiera sea el tipo de bebida empleada. Y que para llegar a ese tenor de alcohol sanguíneo se necesitan inyectar dosis de alcohol (grs. por kgm. de animal) casi análogas del alcohol puro y las diferentes bebidas que oscilan entre 11,4 y 12,3 (valores extremos).

Se concluye que las impurezas de las bebidas ensayadas, que tienen coeficientes de impurezas que oscilan entre 200 y 1100, no agregan prácticamente ninguna toxicidad a estas bebidas, debiéndose atribuir esa toxicidad a su contenido en alcohol etílico.

RÉSUMÉ.— Dans ce travail, nous comparons la toxicité des boissons distillées et élaborées par ANCAP (caña, grappa, cognac et whisky) avec la toxicité d'un alcool rédistillé de grande pureté.

Nous avons utilisé des solutions de différents boissons à une concentration de 40 grs. pour 100 d'alcool éthylique. En injectant par voie intraperitonéale, à un rythme lent et uniforme, ces dilutions chez le chien, le cobaye et la souris, nous avons déterminé les doses nécessaires d'alcool pour provoquer la mort de ces animaux par insuffisance respiratoire. Au moment de la mort des animaux d'expérience, nous avons déterminé le degré de l'alcoolémie.

Les résultats obtenus montrent que la paralysie respiratoire se produit toujours quand l'alcool du sang arrive à une concentration moyenne de 9,8 gr. par litre (valeurs extrèmes: 8,5 gr. à 14,5 gr.) ne dépendant pas du type de boisson mis en expérience. Pour arriver à ce taux sanguin d'alcool il est nécessaire d'injecter des doses d'alcool oscillant entre 11,4 et 12,3 gr. (valeurs extrèmes).

En conclusion, on peut dire que les impuretés des boissons mises en expérience ne représentent aucun facteur toxique mais que la toxicité de ces boissons est simplement dûe au contenu en alcool éthylique.

SUMMARY.— In this paper we present a comparative study between the toxicity of destilled beverages manufactured by ANCAP (caña, grappa, cognac and whisky) and the toxicity of re-destilled alcohol of great purity.

We used dilutions of these different beverages showing a concentration of 40 gr. per cent of ethyl alcohol. These dilutions had been injected intraperitoneally, with a slow and uniforme rhythm, in dogs guinea-pigs and mice, and brought about the death of the animals by respiratory failure. In the moment of the death the alcohol blood level was determined.

The results obtained show that respiratory paralysis is always produced when the alcohol blood level has an average value of 9,8 gr. per liter (extreme values: 8,5 to 14,5) whatever may have the type of beverage utilized.

In order to arrive at this alcohol blood level it is necessary to inject nearly the same doses of pure alcohol (extreme values: 11,4 to 12,3) as they are contained in the different beverages.

The logical conclution is that the impurities of the beverages tested, which contain impurity coefficients between 200 and 1100, practically do not augment the toxicity of these beverages, such being due only to their content of ethyl alcohol.

BIBLIOGRAFÍA

1. JOFFROY, A. y SERVEAUX, R.— **Arch. Med. Exp.**, 7: 569; 1895.
2. BAER, G.— **Arch. Anat. Physiol. Lpz.**, 22: 283; 1898.
3. WHITNEY, D. D.— **Science**, 33: 587; 1911.
4. HUNT, R.— **New Engl. Jour. Med.**, 198: 830; 1928.
5. BARLOW, O. W.— **J. Pharmacol.**, 57: 117; 1936.
6. HAGGARD, H. W.; GREEMBERG, L. A. y COHEN, L. H.— **Quart. J. Stud. Alc.**, 2: 1; 1943.
7. HAGGARD, H. W.; GREEMBERG, L. A.; RAKIETEN, N. y COHEN, L. H.— **Jour. Pharmacol.**, 71: 358; 1941.
8. HAGGARD, H. W.; GREEMBERG, L. A. y RAKIETE, N.— **J. Pharmacol.**, 69: 252; 1940.
9. CASIER, H. y DELAUNOIS, A. L.— **Arch. Inter. Pharm. Therap.**, 81: 392; 1950.