

Brote epidémico de neuropatías arsenicales en el suroeste de Extremadura en 1978. Federico González Dorrego (1946-2015): pionero de la Neurología extremeña

J. M. Ramírez-Moreno^{1,2,3}

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España.

²Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de Extremadura, Badajoz, España.

³Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE).

RESUMEN

El arsénico es un metaloide xenobiótico que provoca su toxicidad a través de diferentes mecanismos y que afecta prácticamente a todos los órganos o tejidos del organismo, incluido el sistema nervioso. En 1978, se produjo en el suroeste de Extremadura una intoxicación masiva por arsénico debida a la ingestión de vino adulterado que ocasionó 11 muertes y más de 300 afectados. Este incidente permitió el análisis clínico, fisiopatológico y neuropatológico de una casuística excepcional de 94 pacientes con neuropatía arsenical en la Residencia Sanitaria de Badajoz. El trabajo quedó plasmado en una tesis doctoral realizada con una encomiable habilidad técnica y gran rigor científico, pero que no generó trabajos adicionales que permitieran una mayor difusión de los resultados. El conjunto de pacientes estudiados por su amplitud y homogeneidad era difícil de superar en la literatura científica de la época y mejoraba de una forma sustancial todo el conocimiento existente hasta ese momento. En esta revisión de base histórica, damos a conocer la obra del Prof. González Dorrego, revisamos brevemente la apasionante leyenda que rodea a este elemento, la literatura reciente sobre el metabolismo del arsénico y los mecanismos específicos por los cuales altera la función metabólica y celular, claves para comprender los efectos neurotóxicos de esta sustancia.

PALABRAS CLAVE

Arsénico, toxicidad alimentaria, neurotoxicidad, neuropatía periférica, neurofisiología, neuropatología

"Dosis sola facit venenum"
(Solo la dosis hace al veneno)
Paracelso (1493-1541)

Introducción

El arsénico (As) es un elemento metaloide con propiedades tanto metálicas como no metálicas. Este metaloide también se clasifica como xenobiótico porque no tiene una función fisiológica conocida, pero sí ejercería efectos tóxicos en humanos¹. La principal vía de exposición es por los alimentos o el agua contaminada, pero también a través de los conservantes de la madera, el tabaquismo, el aire o los cosméticos^{2,3}.

Es un tóxico que afecta prácticamente a todos los órganos o tejidos del organismo. Sus efectos deletéreos incluyen lesiones en la piel, trastornos cardiovasculares, respiratorios y gastrointestinales. En el sistema nervioso puede provocar neuropatía periférica, encefalopatía, alteraciones conductuales y también se ha asociado a neurodegeneración². El cuerpo humano contiene aproximadamente 0,02-0,08 mg/kg, que se concentra principalmente en hígado, riñones, pulmones, huesos y pelo. La presencia ambiental de arsénico asocia un gran problema de salud a nivel mundial ya que se ha demostrado que la exposición excesiva o prolongada provoca una gran variedad de enfermedades, incluido el cáncer o la posibilidad de morir^{2,3}.

La complicación neurológica más frecuente derivada del envenenamiento por arsénico es la polineuropatía sensitivomotora simétrica con afectación distal⁴. Los hallazgos electrofisiológicos más frecuentes son una alteración grave en la conducción sensitiva y moderada en la conducción motora^{5,6}. Además de la presentación clásica axonal crónica, se han descrito casos de polineuropatía desmielinizante que puede confundirse fácilmente con el síndrome de Guillain-Barré; los datos neurofisiológicos y, en ocasiones, de líquido cefalorraquídeo también podrían apoyar el diagnóstico⁷.

Aunque existen abundantes estudios toxicológicos y epidemiológicos que demuestran la neurotoxicidad del arsénico⁸, el conocimiento sobre esta materia sigue en continua evolución⁹⁻¹³.

En esta revisión, informamos de una intoxicación masiva por arsénico debida a la ingestión de vino adulterado que se produjo en el suroeste de Extremadura en la década de los 70¹⁴ y que permitió el estudio de una casuística excepcional de pacientes con neuropatía arsenical; fue objeto de una tesis doctoral realizada por el neurólogo González Dorrego y dirigida por el Prof. Pérez Miranda, entonces catedrático de Patología y Clínica Médica de la Facultad de Medicina de Badajoz¹⁵. Lamentablemente no generó publicaciones científicas adicionales que dieran una mayor difusión de los resultados entre la comunidad médica y especialmente en el ámbito de la Neurología. Con este trabajo damos así a conocer la obra del Prof. Dr. González Dorrego y una parte importante de la historia de la Neurología extremeña. Revisamos brevemente la apasionante leyenda que rodea a este elemento, la literatura reciente sobre el metabolismo del arsénico y los mecanismos específicos por los cuales altera la función metabólica y celular, claves para comprender los efectos neurotóxicos de la sustancia.

Desarrollo

Breve historia del arsénico

1. El arsénico y sus propiedades terapéuticas

Los arsenicales (compuestos con el elemento arsénico) tienen una larga historia con intenciones tanto benévolas como malévolas¹⁶. La palabra “arsénico” procede de la persa *zarnikh*, que significa “oropimente amarillo”, un compuesto de arsénico y azufre. *Zarnikh* se tradujo al griego como *arsenikon*, que está relacionada con *arsenikos*, que significa “masculino” o “potente”. Ya en el año

2000 a. C., el trióxido de arsénico, obtenido de la fundición del cobre, se usaba como droga y como veneno¹⁷.

Hipócrates (460-377 a. C.) utilizó el oropimente amarillo y rejalgar (arsénico rojo) para el tratamiento de las úlceras cutáneas¹⁸. Aristóteles (384-322 a. C.) y Plinio el Viejo (23-79 d. C.) escribieron sobre las propiedades medicinales de los arsenicales obtenidos por la calcinación del oropimente y también resaltaron sus potenciales efectos tóxicos¹⁹. Galeno (130-200 d. C.) recomendó una pasta de sulfuro de arsénico para el tratamiento de las úlceras²⁰. Y Paracelso (1493-1541) utilizó extensamente el arsénico elemental. Su famosa cita “Todas las sustancias son venenos (...) La dosis correcta diferencia un veneno de un remedio” es una declaración totalmente acertada para esta sustancia.

En 1786, Thomas Fowler informó sobre el uso de una solución saborizada de trióxido de arsénico para curar la fiebre y las cefaleas. Fowler, junto al boticario Hughes, había identificado el arsénico como el componente principal de las “gotas para la fiebre” patentadas por Thomas Wilson (Londres, 1781)²¹. La solución de Fowler se usó para otros fines como la psoriasis, las erupciones eccematosas, la dermatitis herpetiforme, el asma, el cólera o la sífilis. Se sabe que Charles Darwin tomó esta solución para tratar sus problemas dérmicos de la adolescencia. En 1865, la solución de Fowler fue el primer agente quimioterapéutico utilizado en el tratamiento de la leucemia²². En el siglo XIX, los arsenicales se ingerían, se inhalaban como vapores, se inyectaban por vía intramuscular e intravenosa o se administraban en enemas para muy diferentes trastornos²¹.

A principios del siglo XX, los médicos también usaban arsenicales para tratar la pelagra y la malaria, como ya hizo casi 1000 años antes Avicena (980-1037). En 1912, el arsénico fue reconocido como el mejor agente de la farmacopea. Y casi al mismo tiempo, los experimentos de Paul Ehrlich (1854-1915) produjeron arsfenamina de plata (salvarsán), que fue el pilar del tratamiento de la sífilis hasta que se extendió el uso de la penicilina en 1943^{20,23}.

Los arsenicales como el melarsoprol o el melarsonilo se han usado hasta hace poco para el tratamiento de la tripanosomiasis africana, sabiéndose que son tóxicos y pueden causar encefalopatía grave e incluso la muerte²⁴.

Durante la pandemia mundial por COVID-19, el medicamento homeopático *Arsenicum album* 30C se po-



Figura 1. Locusta, envenenadora de confianza al servicio de Agripina, madre de Nerón, prueba en un esclavo el veneno para asesinar a Británico. Joseph-Nöel Sylvestre, 1870-1880. Dominio público.

pularizó en algunos países como eficaz preventivo de la infección por coronavirus²⁵.

En los seres humanos no se conoce el papel nutricional del arsénico; sin embargo, durante mucho tiempo se ha considerado que, usado a pequeñas dosis, podría tener propiedades tónicas. Los “tomadores” de arsénico de las montañas austriacas del Tirol consumían cantidades progresivas de este elemento con la creencia de que mejoraban su resistencia, apariencia y bienestar²⁶. Algunas mujeres indias toman medicamentos que contienen arsénico durante el embarazo creyendo que esto aumenta la probabilidad de tener un hijo varón. El ayurveda, sistema médico tradicional empleado por gran parte de la población india, incluye entre sus ramas el *rasa-shastra*, que combina hierbas con metales y minerales, incluido el arsénico²⁷. Desde la década de los 70 se han dado casos de intoxicación relacionados con su uso en la India, y en los últimos años está ocurriendo en los países occidentales por la asimilación de la medicina ayurvédica^{28,29}.

2. El veneno por excelencia

Aristóteles y Sócrates estaban familiarizados con el veneno inorgánico trióxido de arsénico que, en el transcurso

de los siglos siguientes, se convirtió en el rey de los venenos. El arsénico fue ampliamente usado en la antigua Roma, explorando su toxicidad; uno de los primeros casos documentados de envenenamiento por arsénico fue el de Británico por Nerón para asegurar su trono en el año 54 d. C. (figura 1)³⁰. Se piensa que la *Lex Cornelia de sicariis et veneficis* (Ley Cornelia sobre asesinos y envenenadores) del año 82 a. C. de Lucius Cornelius (138-78 a. C.) fue la primera norma dictada para castigar el uso de los venenos³¹.

El envenenador se convirtió en una parte integral de la vida social y política a principios de la Edad Media y el arsénico era el veneno favorito. Los registros de los ayuntamientos de Florencia y Venecia contienen amplio testimonio del uso político de los venenos. Los contratos se registraban, nombrando tanto a la víctima como el coste del acto; una vez se completaba el envenenamiento la anotación “factum” dejaba constancia en los archivos de la ciudad³².

Cierta fama como envenenadores tuvieron el papa Borgia, Alejandro VI y su hijo Cesare Borgia, al igual que figuras tan siniestras como Giulia Tofana o Toffana (Giu-

lia Mangiardi), quien entre 1633 y 1651 confesó haber matado a discreción con soluciones de arsénico, la llamada “agua tofana”. El arsénico adquirió una reputación tan terrible que se le denominaba “polvo de herencia”. El legado de Tofana y su veneno sobrevivieron mucho después de su muerte. En 1791, cuando Mozart enfermó gravemente, se convenció de que había sido envenenado: “No duraré mucho más; estoy seguro de que me han envenenado. No puedo deshacerme de esta idea (...) Alguien me ha dado Acqua Tofana y ha calculado la hora precisa de mi muerte”³³.

Catherine Deshayes comercializó el servicio de envenenar, que creció a proporciones inauditas, lo que le valió el título de “la Voisin”. Un comité judicial conocido como la *Chambre Ardente* fue nombrado por Luis XIV para investigar los hechos. Se la condenó por una gran cantidad de envenenamientos, incluidas numerosas víctimas infantiles. En febrero de 1680 fue quemada viva en la hoguera³⁴.

Según lo registrado por los primeros toxicólogos forenses, también fue un veneno muy difundido en la Francia del siglo XIX, pero su popularidad como veneno disminuyó drásticamente en la segunda mitad del siglo XIX debido al desarrollo por James Marsh (1836) de una prueba de detección en la orina altamente confiable y sensible. La importancia de esta técnica fue decisiva en el juicio de una célebre envenenadora, Marie Lafarge, condenada por el asesinato de su esposo en 1842³⁵.

Otro caso con notable eco fue el de Charles Francis Hall, un empresario americano que, a los 37 años, sintió una gran vocación por explorar el Polo Norte y se convirtió en uno de los mejores exploradores árticos. En 1871, encabezó una expedición con el barco *Polaris*, situándolo hasta el extremo norte de Groenlandia, donde quedó encallado cerca de Etah. La tripulación era hostil y temerosa, pero Hall los ignoró para poder culminar sus aspiraciones. Una noche oscura y muy fría bebió una taza de café, enfermó rápida y gravemente, murió y fue enterrado en el permafrost. Casi un siglo después, unos investigadores lograron autorización para exhumar su cuerpo; las muestras de tejido de los huesos, las uñas y el pelo mostraron que Hall murió intoxicado por arsénico³⁶.

También ha habido debate en la literatura científica para explicar las elevadas concentraciones de arsénico en los restos preservados del cuero cabelludo de Napoleón. Las teorías incluyen el trabajo de asesinos secretos, la ingestión voluntaria a largo plazo en la creencia paranoica de

que lo protegería de intentos de envenenamiento o terapias administradas para distintas enfermedades. Pero la explicación más aceptada es que se debe al uso de los pigmentos de arsenito de cobre verde (verde de Scheele, verde Viena o verde París) que se introdujeron alrededor de 1780 y que se utilizaron ampliamente en pinturas y papeles pintados. En el papel húmedo, muchos mohos pueden metabolizar compuestos de arsénico en trimetilarsina, tóxica y volátil, que se liberaría en el aire de la habitación. A lo largo del siglo XIX, muchos trabajadores que manejaban estos colores enfermaron o incluso murieron intoxicados de esta manera. Cuando los investigadores analizaron una muestra original de papel tapiz de la residencia de Napoleón en Santa Elena, encontraron suficiente arsénico para ser nocivo³⁷. El verde París también se empleaba en la pintura al óleo y fue muy utilizado por los pintores impresionistas, como Cézanne, Manet o Van Gogh (figura 2)³⁸.

Son abundantes en la literatura y el cine referencias a envenenamientos o suicidios por arsénico. Magnífica es la descripción clínica realizada por Gustave Flaubert en la novela *Madame Bovary* (1857), en la que Emma, acuciada por las deudas y trastornada por su fracaso sentimental, decide poner fin a su vida tomando arsénico y muere tras una terrible agonía³⁹. Alejandro Dumas en *La reina Margot* relata cómo Catalina de Médicis y su envenenador Renato acabaron con la vida de todos aquellos que se oponían a sus malvados propósitos, sin que se opusieran a que el más famoso médico de su tiempo, Ambrosio Paré, realizara autopsias clínicas, sabedores de que los venenos no podían ser detectados por las pruebas médicas de entonces⁴⁰. Agatha Christie es posiblemente la responsable de que mucha gente sepa cuánto arsénico se necesita para acabar con una persona. En algunas de sus novelas como *El misterioso caso de Styles* (*The mysterious affair at Styles*, 1920), *Maldad bajo el sol* (*Evil under the sun*, 1941), *El truco de los espejos* (*They do it with mirrors*, 1952) o *El tren de las 4:50* (*4:50 from Paddington*, 1957), emplea el envenenamiento como catalizador de la trama. Su trabajo en la farmacia del hospital de Torquay le daría la oportunidad de conocer el mundo de la farmacología y posiblemente de ahí surgió su pasión por las sustancias potencialmente tóxicas⁴¹.

En el cine se pueden citar como ejemplos dos comedias: *Arsénico por compasión* (Frank Capra, 1944), donde unas angelicales y caritativas viejecitas ponían arsénico en el vino de los ancianos solitarios que acogían para terminar de forma compasiva con sus vidas (figura 3)⁴², y



Figura 2. *Les Vessenots en Auvers*, de Vincent van Gogh (1890). Óleo sobre lienzo, 55 × 66 cm. ©Museo Nacional Thyssen-Bornemisza (Madrid).

La última cena (Stacy Tittle, 1995), donde unos universitarios de orientación política liberal invitan a cenar a un fanático conservador para asesinarlo con vino aderezado con arsénico⁴³.

Brotes epidémicos relacionado con la producción del vino y otras bebidas alcohólicas

En la historia reciente se han producido varias epidemias alimentarias de envenenamiento por arsénico y sirven como recordatorio de los peligros inseparables de su uso en cualquier forma. Hay que tener presente que, debido a la solubilidad de las sales de arsénico, la contaminación es fácil, generalmente insidiosa, y el accidente rara vez se descubre hasta que se han producido varios casos de envenenamiento lo suficientemente graves o mortales.

En el año 1888, 15 personas murieron en una epidemia de 500 casos debido a un vino contaminado con arsénico en las ciudades de Hyères y Toulon. Unos años más tarde, en Liverpool hubo unos 6000 intoxicados, con 70 fallecimientos, debido en este caso a la cerveza (se conoció como “Staffordshire beer epidemic”)⁴⁴. La glucosa que se usó para la fermentación se extrajo de la hidrólisis de un ácido sulfúrico preparado con piritas de hierro que contenían altas concentraciones de arsénico. Este hecho fue objeto de un excelente trabajo de revisión clínica publicado en 1901 con el título *Arsenical poisoning in beer drinkers*; sus autores fueron Kelynack y Kirkby. El trabajo iba acompañado de unas interesantes e ilustrativas fotografías. Entre sus observaciones indicaban que la neuritis era el más marcado de los trastornos nerviosos y que, al menos, en una fase inicial se afectaban más fácilmente



Figura 3. Imagen promocional de la película *Arsénico por compasión* (Frank Capra, 1944). Dominio público.

las fibras sensoriales que las motoras, y cuando se afectan estas últimas se producía pérdida de fuerza, gran atrofia e incoordinación⁴⁵.

Especial relevancia científica tuvo el envenenamiento en la tripulación de un barco francés en 1932, ya que se dieron las condiciones ideales para la observación científica. Fue debido a la ingesta de vino adulterado. Debido a su magnitud, que alcanzó más de 300 personas, es un caso de referencia en la historia de la toxicología⁴⁶. La noticia apareció en diarios como el *New York Times* y el *Singapore Mercantile Advertiser* y en distintos periódicos franceses y españoles de la época. La ración de vino de la tripulación era de un litro diario por hombre, y se comprobó que el vino contenía hasta 12 mg/l de arsénico. Los síntomas característicos del envenenamiento comenzaron a aparecer alrededor de un mes después de la primera ración. Toda la tripulación resultó afectada. La revista *Journal of the American Medical Association* propuso cuatro causas para explicar el envenenamiento: la fumigación de la vid con sulfato de cobre para protegerla de los insectos, la adición poscosecha de ácido sulfuroso a la vid como plaguicida, la adición de azúcar

—contaminado de arsénico— al mosto para facilitar la fermentación alcohólica o el uso de ácido sulfuroso durante el proceso de limpieza de las barricas en las que se transportaba el vino⁴⁷.

En nuestro país, durante la posguerra, a mediados de 1946, hubo un episodio de intoxicación colectiva por arsénico, que afectó a unas 200 personas, con un fallecimiento y cinco casos graves⁴⁸. La partida de vino adulterado por error con arseniato de plomo procedía de la villa de Tricio, la Rioja, y fue distribuido en Pradoluengo (Burgos) y algunos pueblos cercanos. El psiquiatra Ignacio López Saiz, que poseía amplios conocimientos neurológicos, intervino en algunos casos y publicó sus observaciones clínicas⁴⁹. En los casos leves predominaba un cuadro digestivo, que cedía en días y luego provocaba alteraciones “nerviosas” (hormigueos, acorchamientos, calambres e inestabilidad) que poco a poco desaparecían. Pero relata dos casos especialmente graves. El primero de ellos fue un matrimonio de la zona que, tras la ingesta aproximada de un litro, se sintieron indispuestos con náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y mucha sed. El marido combatió la sed con más vino, la mujer

con agua. El marido fue empeorando progresivamente: visión borrosa, vértigos, calambres, imposibilidad de ejecutar movimientos finos con las manos, hipotonía, marcada atrofia muscular en las piernas y reflejos tendinosos abolidos. El otro caso fue en un repartidor del vino que causó la intoxicación: cuando se enteró de que se atribuía al vino por él repartido la enfermedad de los vecinos de Pradoluengo, quiso demostrar lo absurdo de la suposición ingiriendo una buena cantidad del vino, presentando primero los típicos síntomas digestivos y a continuación un florido cuadro neurológico que le dejó discapacitado^{48,49}.

Desde entonces, y hasta 1978, no se mencionan en la literatura nuevos brotes epidémicos relacionados con el consumo de vino, pero sigue siendo una fuente de preocupación. En 2014 se presentó una demanda colectiva en California contra algunos de los principales productores vinícolas de Estados Unidos por comercializar sus vinos con un elevado nivel de arsénico, que finalmente el Tribunal Supremo de California desestimó. En un estudio de la Universidad de Washington se analizó el contenido de arsénico de 65 muestras de vino procedente de los principales estados productores de Estados Unidos y se encontró que las muestras contenían de media 0,024 partes por millón. Esto demostraba que la mayoría de los vinos que se producían en el país tenían alto contenido en arsénico, algo que posiblemente ocurre por razones geológicas⁵⁰.

Para la OMS, el arsénico sigue siendo una de las 10 sustancias químicas más preocupantes para la salud pública, ya que está naturalmente presente en altos niveles en las aguas subterráneas de muchos países como Argentina, Bangladesh, Chile, China, India, México o los Estados Unidos. Las principales fuentes de exposición son el agua destinada a consumo humano, los cultivos regados con agua contaminada y los alimentos preparados con esa agua. En Bangladesh, por ejemplo, el arsénico ha cobrado gran protagonismo desde que se descubrió hace 30 años que este elemento está ampliamente presente en el agua de los pozos. El número de personas expuestas a niveles superiores a 50 µg/l ronda los 20 millones. Se estima que hasta cinco millones de niños nacidos allí entre 2000 y 2030 morirán a causa de la presencia de arsénico en el suministro de agua^{51,52}.

El caso del vino contaminado con arsénico en Extremadura

En el año 1971, un bodeguero con cierta fama explotaba directa y personalmente el negocio “Vinos El Raposo” en una zona vinícola cercana a la ciudad de Zafra, en la provincia de Badajoz. Vinificaba uvas de su propiedad y de otros cultivadores. Y vendía el vino elaborado, tanto a particulares como a comerciantes. Por aquella época, según quedó probado, adquirió una cantidad no exactamente determinada de arseniato sódico, que guardaba en una bolsa de plástico transparente en una alacena de la bodega, junto a otros productos, entre ellos ácido cítrico⁵³. Este último se usaba para acidificar mostos y vinos, así se absorbía el hierro para que no precipitara y antes del embotellado aportaba frescor y dulzor al vino. El arseniato sódico, sin embargo, se utilizaba entonces para tratar la temida yesca o apoplejía parasitaria de la viña. Ambos productos son de difícil identificación por la mera observación.

En junio de 1978, “[...] en la creencia de que cogía ácido cítrico, tomó la bolsa de arseniato sódico y vertió tres kilos y medio de este producto en los conos de vinos que tenía en la bodega”⁵³. El vino así elaborado fue distribuido por el bodeguero. La ingestión del vino adulterado ocasionó 11 muertes y 335 personas resultaron más o menos afectadas en su salud. Especialmente grave fue en las poblaciones cercanas de Valencia del Ventoso, Fuente de Cantos, Jerez de los Caballeros, Fregenal de la Sierra, otros pueblos del suroeste extremeño y algún caso en Sevilla^{53,54}. La mayoría de los afectados eran varones, con una edad entre 20 y 70 años, eran bebedores habituales y de origen humilde⁵⁴. Los hechos sumieron a muchas familias en una dramática desesperación por los trágicos resultados en algunos casos y las graves secuelas en otros⁵⁴.

En el Instituto Toxicológico de Sevilla se practicaron análisis en diferentes muestras de las botellas de vino incautadas encontrándose concentraciones de arsénico altas, desde 7 mg/l hasta 93 mg/l, valores muy por encima de los límites máximos permitidos por la Oficina Internacional de la Viña y el Vino, que se situaban en 0,2 mg/l en aquella época⁵⁶.

El caso fue instruido por un joven juez, D. Julio Márquez de Prado, que años más tarde llegaría a ser presidente del Tribunal Superior de Justicia de Extremadura. Hubo que hacer levantamientos de cadáveres y también exhumaciones en algunos cementerios de aquellas personas que



Figura 4. Fotografía del Prof. Dr. González Dorrego en una reunión de la Sociedad Extremeña de Neurología. Archivo personal del Dr. José María Álvarez Suárez Bárcenas.

habían muerto con síntomas potenciales de intoxicación por arsénico. El sumario se tramitó por un delito de imprudencia temeraria. El ponente de la sentencia en el juicio fue Javier Gómez de Liaño, que años después fue uno de los magistrados de la Audiencia Nacional encargado de juzgar el “caso de la colza”, uno de los fraudes alimentarios más importantes de la historia judicial española⁵⁷.

La gravedad del caso hizo que, con fecha 17 de septiembre de 1981, se aprobara en el Congreso de las Cortes Generales una proposición no de ley para declarar “catástrofe regional” el envenenamiento por vino manipulado con arsénico. Uno de los presentadores de aquella iniciativa fue Rodríguez Ibarra, diputado por Badajoz⁵⁸. La sentencia del 22 de abril de 1987 del Tribunal Supremo confirmó la condena al bodeguero como autor de un delito de imprudencia con resultado de muerte y lesiones graves. El Tribunal ponía al mismo tiempo de relieve que el almacenamiento de un producto letal junto a productos exclusivamente utilizables en la elaboración del vino estaba prohibido en el Estatuto de la Viña, del Vino

y de los Alcoholes^{53,56}. Unos meses más tarde, el 25 de mayo de 1987, la Consejería de Sanidad y Consumo, por acuerdo del Consejo de Gobierno de la Junta de Extremadura, decidía conceder una subvención de casi treinta millones de pesetas “a las personas afectadas, o en su caso a los herederos, por la intoxicación producida por la ingestión de vino mezclado con arsénico”⁵⁹. La cuantía establecida para cada caso exigió de una baremación en base a las secuelas y al tiempo en incapacidad laboral. La indemnización fue de un mínimo de 15 000 a un máximo de 776 000 pesetas. Por cada muerte, se indemnizó a los familiares con 500 000 pesetas⁵⁹.

Resumen narrativo de los datos clínicos, neurofisiológicos y neuropatológicos de las neuropatías arsenicales incluidas en la tesis doctoral (1983)

La Residencia Sanitaria Nuestra Señora del Perpetuo Socorro de Badajoz comenzó a desempeñar su labor en el año 1956 y hasta la apertura del Hospital Infanta Cristina en el año 1987 fue el centro hospitalario más importante

de la región. El desarrollo de las especialidades médicas fue asimétrico y la mayoría estaban incluidas en el Departamento de Medicina Interna, como era el caso de la Neurología. El único neurólogo en aquella época en Badajoz era el Dr. González Dorrego, licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago en 1972 y especialista en Neurología por la Universidad Autónoma de Barcelona en 1974. Obtuvo su plaza el 27 de octubre de 1975 (*Boletín Oficial del Estado* del 18 de noviembre) tras un concurso libre de méritos ofertado por la Delegación General del Instituto Nacional de Previsión. Fue uno de los pocos profesores titulares de universidad en la década de los 80 y 90 que tuvo nuestro país y fue socio fundador de la Sociedad Extremeña de Neurología (figura 4).

En la Residencia Sanitaria de Badajoz, entre los meses de julio y agosto de 1978, se estudiaron un total de 165 pacientes con sospecha de intoxicación arsenical y clínica neurológica. Provenían de una zona geográfica concreta del suroeste de Extremadura.

De los sujetos evaluados se excluyeron del análisis 71 por diferentes motivos, generalmente por presentar otra patología que podría explicar mejor la sintomatología neurológica. De los 94 sujetos incluidos, 92 fueron varones y 2 mujeres, con edades entre los 22 y los 70 años. De ellos, requirieron ingreso 61 pacientes. En el hospital, sin poder descartar inicialmente la causa infecciosa del brote epidémico, se tuvieron que realizar algunos cambios organizativos para poder aislar y atender monográficamente en una única planta a los muchos pacientes que debieron ingresar.

En la encuesta epidemiológica realizada a todos los pacientes no se pudo establecer con claridad ni la cantidad total de tóxico ingerida ni el tiempo exacto de consumo, aunque se estimó que no fue inferior a 20 días. Todos los pacientes evaluados acudieron al hospital alarmados por la clínica neurológica, pero la anamnesis pudo constatar la existencia previa de clínica general con manifestaciones cutáneo-mucosas, digestivas y respiratorias. Nunca la neuropatía fue el primer síntoma.

La gravedad de la neuropatía se evaluó atendiendo a la intensidad de la afectación motora y se dividió en tres grupos: leve (grupo I, no evidente), moderada (grupo II, localizada en extremidades inferiores) y grave (grupo III, generalizada). En la tabla 1 se ofrece un resumen de las características de cada grupo elaborado con los datos de la tesis doctoral (figura 5)¹⁵.



Figura 5. Imagen del lomo de la tesis doctoral del Prof. Dr. González Dorrego (1983) y de la portada de la tesis de licenciatura del Dr. Juan de Dios Arrebola García (1981).

Por regla general, a partir de los 10 días de haber iniciado los síntomas generales presentaron manifestaciones neurológicas subjetivas como parestesias, disestesias y algias musculares, seguidas poco después de una debilidad progresiva simétrica, distal y con claro predominio en miembros inferiores, cambios en el tono y trofismo muscular, y alteración de los reflejos musculares profundos y de las sensibilidades. No se describió en ningún paciente afectación de pares craneales. La alteración de la sensibilidad profunda (vibratoria y propioceptiva) fue la modalidad sensorial más gravemente afectada y la debilidad fue más marcada a nivel distal de los miembros inferiores. Este curso clínico fue el más característico de la neuropatía subaguda por arsénico.

En los pacientes en los que se realizó un electroencefalograma no se encontraron anomalías relevantes en los grupos I y II, pero de los 13 pacientes del grupo III, cuatro presentaban una afectación cerebral difusa en el electroencefalograma; todos tenían neuropatía grave, aquejaban cefalea intensa y mostraban anomalías en el líquido cefalorraquídeo.

Tabla 1. Resumen de las características clínicas generales de cada grupo de la tesis doctoral de González Dorrego¹⁵. Elaboración propia.

	Total n = 94	Grupo I n = 19 (20,0%)	Grupo II n = 50 (53,2%)	Grupo III n = 25 (26,5%)
Edad (años), media (DE)	47,2 (1,2)	41,3 (2,5)	48,3 (1,6)	51,8 (2,2)
Digestivas				
- Náuseas	43 (45,7%)	6 (31,6%)	16 (32,0%)	21 (84,0%)
- Diarrea	61 (64,8%)	10 (52,6)	27 (54,0%)	24 (96,0%)
- Melenas	3 (3,2%)	1 (5,2%)	0 (0,0%)	2 (8,0%)
- Hepatomegalia	40 (42,5%)	1 (5,2%)	19 (38,0%)	20 (80,0%)
Cutáneo-mucosas				
- Conjuntivitis/edema facial	85 (90,4%)	17 (89,4%)	44 (88,0%)	24 (96,0%)
- Urticaria	48 (51,0%)	11 (57,8%)	24 (48,0%)	13 (52,0%)
- Vesículas	22 (23,4%)	3 (15,7%)	7 (14,0%)	12 (48,0%)
- Melanodermia	39 (41,4%)	1 (5,2%)	10 (20,0%)	18 (72,0%)
- Hiperqueratosis	26 (27,6%)	0 (0,0%)	12 (24,0%)	14 (56,0%)
- Líneas de Mees	26 (27,6%)	1 (5,2%)	13 (26,0%)	12 (48,0%)
Respiratorias				
- Catarro de VRA	43 (45,7%)	8 (42,1%)	21 (42,0%)	14 (45,7%)
- Neumonía	3 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (12,0%)
- Insuficiencia respiratoria	3 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (12,0%)
SNC				
- Cefalea	88 (93,6%)	18 (94,6%)	45 (90,0%)	25 (100%)
- Meningitis aséptica	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,0%)
- Encefalopatía	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,0%)
Vegetativas				
- Impotencia sexual	14 (15,4%)	0 (0,0%)	4 (8,0%)	10 (45,0%)
- Hipotensión ortostática	2 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (8,0%)
- Alteraciones esfínter vesical	6 (6,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (24,0%)
- Alteración del ritmo cardíaco	2 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (8,0%)
Estudio de LCR, media (DE)				
- Celularidad (células/mm ³)	-	1,2 (1,7)	3 (2,4)	19,6 (36,7)
- Glucosa (mg/dL)	-	58,4 (6,9)	54,4 (8,8)	65,7 (13,5)
- Proteínas (mg/dL)	-	20,2 (3,7)	28,4 (19,7)	36,4 (28,8)
Mortalidad	4 (4,4%)	1 (5,2%)	0 (0,0%)	3 (12,0%)
Evolución clínica final (2 años)				
- Secuelas leves	26 (27,6%)	0 (0,0%)	22 (44,0%)	4 (16,0%)
- Secuelas moderadas	24 (25,6%)	0 (0,0%)	12 (24,0%)	12 (48,0%)
- Secuelas graves	6 (6,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (24,0%)

Los pacientes recibieron tratamiento según la gravedad clínica. Los del grupo I fueron tratados con D-penicilamina y complejo vitamínico B, los del grupo II recibieron BAL vía intramuscular y complejo vitamínico B y los del grupo III fueron tratados con los tres componentes. Tres pacientes precisaron de respiración asistida. Los pacientes del grupo II y III recibieron tratamiento rehabilitador desde la primera semana del ingreso y por espacio de tres a cuatro meses en casi todos los casos.

La mortalidad fue del 4,4%, dos pacientes por insuficiencia respiratoria, uno por encefalopatía arsenical y otro por shock hipovolémico. En tres sujetos se realizó una autopsia clínica, encontrando unos valores de arsénico a nivel hepático de 1,6, 2,4 y 4,2 mg/1500 g de tejido, respectivamente.

El seguimiento de los 90 pacientes que sobrevivieron fue de dos años, con revisiones periódicas a los 2, 6, 12 y 24 meses. Es importante destacar que no hubo pérdidas de seguimiento. En los dos primeros meses no se observó mejoría clínica en ningún paciente con independencia de su grupo clínico. En los pacientes más graves (22 del grupo II y 15 del III), en el periodo inicial se observó un deterioro clínico, con extensión de la parálisis en sentido ascendente, nunca descendente, pero sin afectar a los pares craneales. Pasados esos dos meses, el déficit ya no progresaba más y entraban en una fase de estabilidad clínica por espacio de 10-20 días, tras la que se iniciaba una lenta recuperación, que por regla general ocurría en sentido inverso al de la instauración del trastorno, es decir, descendente. Pasado un año, no se observa recidiva, ni mayor deterioro. Pero un significativo número de pacientes, 12 del grupo II y 7 del grupo III, mantuvieron una situación clínica similar a la de su ingreso. A los dos años, un 7% de los pacientes eran dependientes para las actividades de la vida diaria y precisaban de asistencia para caminar.

Los estudios neurofisiológicos fueron realizados en dos equipos, un electromiógrafo Van Gogh de dos canales, provisto de un osciloscopio Tektronix y un aparato DISA 1500. El estudio se medía directamente sobre la pantalla del osciloscopio o sobre película polaroid. El Dr. Castilla Garrido, jefe del Servicio de Neurofisiología del Hospital Clínico de Sevilla, y el Dr. Rodríguez Albariño, jefe del Servicio de Neurofisiología en la Residencia Sanitaria de Badajoz, asesoraron y ayudaron en la realización de los estudios al Dr. González Dorrego. Desde el punto de vista neurofisiológico y muy resumidamente podemos indicar que los pacientes con neuropatía leve o moderada

mostraban la existencia de una lesión axonal exclusiva que se caracterizaba por una disminución en la amplitud de los potenciales evocados, presencia de actividad espontánea y polifasia. En las formas graves, concurría un proceso desmielinizante con severa reducción de las velocidades de conducción y frecuentes bloqueos en la conducción. En algún caso se observó una axonopatía tipo "dying back".

Para los estudios anatomopatológicos se contó con la colaboración de la Dra. Navarro, jefa de la Sección de Neuropatología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, y con el Dr. Gómez de Tejada, jefe del Servicio de Anatomía Patológica de la Residencia Sanitaria de Badajoz. El análisis histológico del nervio sural y del músculo gastrocnemio se realizó en ocho pacientes, con representación de los tres grupos y en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad. A nivel del nervio, en una fase precoz la disfunción de la fibra nerviosa antecede a la anormalidad estructural, "probablemente porque el tóxico altera de alguna manera el transporte axonal y el resultado del estudio es normal". En fases más avanzadas, se observa una degeneración axonal muy grave, con figuras de destrucción mielínica y con una dramática reducción de las fibras mielinizadas de grueso calibre. El daño es tan severo que, transcurridos dos años, el nervio seguía mostrando una ausencia casi absoluta de fibras mielinizadas de grueso calibre, con muy escasos signos de remielinización y una importante fibrosis endoneural. En el músculo lo típico fue encontrar una atrofia muscular por fascículos, con fibras pequeñas de contornos angulosos y poligonales en las secciones transversales y con conservación de la estriación identificable en los cortes longitudinales, sin existir alteraciones intersticiales, es decir, una atrofia neurógena pura. En la tesis las ilustraciones tanto de microscopía óptica como electrónica de los estudios son profusas y muy ilustrativas de los casos estudiados, lo que permite la revisión exhaustiva de neuropatología.

Desde el punto de vista terapéutico, el estudio demostró que el esquema propuesto no curaba ni modificaba de forma significativa la evolución de la neuropatía y tampoco influyó sobre la evolución clínica. Según una de las conclusiones:

Los hallazgos histológicos que demostraban que la degeneración del nervio continuaba a pesar de la supresión del tóxico y la evidencia de que el arsénico se queda fuertemente adherido a los tejidos, induce a pensar que la terapia quelante debe iniciarse muy precozmente para que pueda ser eficaz.

Importancia del trabajo del Prof. González Dorrego

La casuística estudiada fue importante por varios motivos. El primero es que fue una de las más numerosas desde principios del siglo XX; también la más homogénea, ya que procedía de la misma fuente etiológica e incidía en una zona geográfica concreta con circunstancias socioeconómicas similares. Las series más grandes publicadas hasta ese momento de neuropatías arsenicales eran las de Heyman et al. en 1956, con 41 casos⁶⁰, Jenkins en 1966, con 57 casos⁶¹, Chuttani et al. en 1967, con 40 pacientes⁶² y Goldstein et al.⁶³ en 1975, que comunicó su experiencia con 24 intoxicados. Todos los casos referidos en estas series procedían de intoxicaciones arsenicales de diversa índole (farmacológica, accidental o industrial) recogidas a lo largo de años, y afectaban a personas de áreas geográficas y estratos sociales muy diferentes¹⁵.

El segundo es que la clasificación nosológica como una intoxicación crónica-subaguda fue bastante insólita hasta ese momento, en el que la mayoría de las observaciones publicadas en la literatura hacían referencia a formas agudas o crónicas. Todos los pacientes evaluados llevaban un tiempo prolongado ingiriendo cantidades diversas y periódicas de vino contaminado, no desarrollando manifestaciones clínicas hasta pasado un tiempo de estado asintomático. Lo más típico, según lo observado hasta entonces, era la neuropatía aguda, que por lo general seguía a una sola exposición masiva, después de la cual aparecía dentro de los 5 a 10 días siguientes, progresando después durante semanas a pesar de no haber exposición adicional. En algunos casos, la neuropatía daba como resultado una parálisis flácida parecida al síndrome de Guillain-Barré.

También conviene resaltar que la descripción de las manifestaciones generales de la intoxicación y su relación con la neuropatía no habían sido descritas hasta ese momento de una forma tan específica, sistemática y exhaustiva como en esta tesis. En ella se comentó toda la constelación de síntomas que reflejan la afectación de múltiples órganos, una prueba clara del papel del arsénico como veneno protoplásmico sistémico. Las palabras del director de la tesis en el escrito de autorización del depósito para su lectura fueron muy elogiosas: “realizada con una encomiable habilidad técnica y gran rigor científico”.

La afectación neurológica se presenta con debilidad distal simétrica, mialgias, calambres y reflejos de estiramiento muscular hipoactivos o ausentes con características clínicas distintivas asociadas, como hiperpatía,

dermatitis pigmentada, líneas de Mees e hiperqueratosis de la palma de la mano y/o la planta del pie. Tal y como también fue descrita por Donofrio et al.⁶⁴ unos años más tarde.

El tercero, quizás el más novedoso en su momento, fue que las personas más jóvenes presentaban una forma más leve, mientras que los mayores de 50 años —cuyos nervios ya mostraban degeneración de los vasa nervorum, desmielinización parcial y discreta degeneración axonal— tenían una forma más agresiva y grave. Los hallazgos observados por Arnold y Harriman,⁶⁵ tan solo unos años antes, en nervios sanos examinados por disección de un solo axón con el fin de proporcionar una serie de control para las biopsias de nervio “enfermo”, acreditaron la influencia del aumento de la edad en la longitud internodal y la incidencia de degeneración walleriana, lo que les podría hacer más vulnerables y frágiles a cualquier tóxico o enfermedad que pudiera dañar el nervio.

La mayoría de los estudios electrofisiológicos previos en pacientes con neuropatía arsenical habían informado determinaciones únicas de velocidades de conducción que mostraban una leve reducción en la velocidad de conducción del nervio motor y ausencia de potenciales de acción del nervio sensorial^{60,65}. El trabajo del Prof. González Dorrego describió el perfil temporal de los cambios electrofisiológicos desde las primeras etapas de la enfermedad hasta la recuperación parcial. Observó que los potenciales de acción de los nervios sensoriales estaban ausentes en el momento inicial y permanecieron así durante el seguimiento, lo que refleja una afectación grave de las fibras nerviosas sensoriales. Los cambios en la velocidad de conducción motora mostraron fases distintas: en los primeros meses, la velocidad se redujo progresivamente, alcanzando su punto más bajo meses después de la exposición, seguida de un aumento gradual de la velocidad a partir de entonces. La demostración de denervación activa por electromiografía y enlentecimiento de leve a moderado en la velocidad de conducción motora que se observaba al comienzo de la neuropatía se correlacionó con la evidencia patológica de degeneración axonal demostrada en los estudios de biopsia del nervio sural.

Muy pocos trabajos habían descrito hasta esa fecha los resultados neurofisiológicos en pacientes que desarrollaron la neuropatía después de varias semanas de exposición a dosis altas de arsénico. Le Quesne y McLeod⁶⁶ describieron cuatro de estos pacientes. En dos de ellos, las

respuestas sensoriales estaban ausentes, las velocidades de conducción motora convencionales eran lentas, las latencias motoras distales estaban marcadamente prolongadas y existía una pérdida de al menos un 50% en la amplitud del potencial de acción motor. Murphy publicó datos sobre dos pacientes cuya presentación clínica y resultados electrofisiológicos fueron similares a estos casos. Ambos pacientes desarrollaron una polineuropatía subaguda y el electroneurograma mostraba semanas después de la exposición al arsénico ausencia de respuesta sensitiva y velocidad de conducción motora moderadamente reducida⁶⁷. Un caso similar fue descrito por Feit et al.⁶⁸, quienes documentaron un enlentecimiento moderado de las velocidades de conducción motoras tres semanas después de la intoxicación. En muchos de estos casos se realizó un diagnóstico inicial del síndrome de Guillain-Barré antes de obtener los resultados finales de la evaluación toxicológica⁶⁴.

Los estudios histológicos del nervio periférico en su mayoría demostraron degeneración axonal muy grave y afectación secundaria de la mielina con afectación predominante de las fibras mielínicas grandes. Sin embargo, contemporáneos como Chhuttani (1978) y Chopra (1975) describieron a partir de sus observaciones desmielinización segmentaria y remielinización de diferente grado en preparaciones de fibra nerviosa, defendiendo que la desmielinización segmentaria y la degeneración axonal podrían ser características patológicas prominentes de la neuropatía inducida por arsénico⁶⁹.

Hoy sabemos que patológicamente el arsénico puede dañar directamente el axón, produciendo una axonopatía primaria, afectando la organización citoarquitectónica y la función de los axones de forma permanente e irreversible. Sin embargo, el daño axonal también puede ocurrir de forma secundaria, lo que puede desencadenar la persistencia de la neuropatía tras el daño primario del soma de las neuronas periféricas o tras una desmielinización primaria (axonopatía secundaria). Esto refleja el hecho de que los axones grandes y largos se afecten en última instancia y no sean el blanco crítico primario. La desmielinización también puede ocurrir debido al daño de las células de Schwann, así como al fenómeno “dying-back”^{70,71}.

Para el desarrollo de la neuropatía, además de la dosis, varios factores como la edad, la susceptibilidad individual, la idiosincrasia, algunas enfermedades concomitantes facilitadoras y otras condiciones (p. ej., desnutri-

ción) influyen en la gravedad de la enfermedad. El papel de la interacción de diferentes enfermedades no está resuelto hoy en día, pero el Prof. González Dorrego ya aventuró esta hipótesis.

Mecanismos de toxicidad del arsénico: evidencias actuales

Las rutas metabólicas exactas del arsénico aún no se han confirmado en humanos ni en animales destinados al consumo humano⁷². Tampoco los mecanismos subyacentes de la neurotoxicidad inducida por arsénico son bien conocidos, aunque se han propuesto varios mecanismos, principalmente a partir de experimentos con animales⁷³. Los metabolitos derivados del arsénico ejercen su efecto tóxico al inactivar una gran cantidad de enzimas, especialmente aquellas involucradas en la vía de la energía celular, así como en la síntesis y reparación del ADN⁷⁴. Varios mecanismos (estrés oxidativo, deficiencia de tiamina y disminución de la actividad de la acetilcolinesterasa) parecen desempeñar un papel clave en la neurotoxicidad inducida por arsénico⁷⁵.

Uno de los mecanismos más importantes involucrados en la neurotoxicidad del arsénico es su capacidad para causar estrés oxidativo y disfunción mitocondrial⁷⁶. En animales de experimentación, a nivel del sistema nervioso disminuye la actividad de los complejos mitocondriales I, II-III y IV y aumenta los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS). La acumulación de ROS es responsable del daño de la capa lipídica y la disfunción del potencial de membrana⁷⁷.

Se sabe que la deficiencia de tiamina induce complicaciones neurológicas y que el arsénico causa déficit de tiamina e inhibe la piruvato descarboxilasa, responsable de convertir la glucosa en energía. El arsénico inhibe los complejos enzimáticos a través de ROS. La producción de ROS provoca la inactivación de la piruvato deshidrogenasa a través de la oxidación. La neuropatía axonal inducida por arsénico sería similar a la neuropatía del beriberi “seco” inducida por la deficiencia de tiamina y la inhibición de la piruvato descarboxilasa^{74,75}.

La acetilcolinesterasa es una de las enzimas necesarias para el correcto funcionamiento del sistema nervioso. En ratas, el trióxido de arsénico disminuye significativamente la actividad de la acetilcolinesterasa sérica de manera dependiente de la dosis. La disminución colinérgica puede estar asociada con neuropatía periférica⁷⁸.

El proceso fisiológico de propagación del impulso nervioso requiere una estructura preservada de axones, en términos de organización anatómica y homeostasis molecular y bioquímica. La alteración de la citoarquitectura de los axones y/o de su funcionalidad es causa de axonopatía. Un efecto muy interesante que explicaría el daño a nivel del sistema nervioso periférico es que el arsénico provoca cambios en la composición de las proteínas del nervio, como la reducción de la expresión de neurofilamentos. En experimentos con animales, la exposición a arsénico redujo la expresión de las proteínas de neurofilamento e indujo la desestabilización y alteración en la estructura del citoesqueleto que eventualmente puede conducir a la degeneración axonal del nervio periférico⁷⁹. Las alteraciones en la dinámica de ensamblaje y desensamblaje de tubulina alfa y beta a lo largo de los axones, que mantienen la organización y función de los microtúbulos, así como la disfunción de los microfilamentos de actina y los neurofilamentos (filamentos intermedios neuronales), pueden ser la causa de la axonopatía inducida por arsénico⁷⁹.

Conclusiones

El arsénico sigue siendo un gran problema de salud. La base de conocimientos de la exposición y toxicología de los efectos del arsénico se ha expandido mucho en los últimos 20 años. Sin embargo, el metabolismo y los mecanismos involucrados en la neurotoxicidad de este elemento aún no están totalmente aclarados. Hace 45 años, el primer neurólogo establecido en Badajoz tuvo la oportunidad de estudiar de forma minuciosa e impecable una serie de pacientes intoxicados por arsénico con neuropatía. Los resultados y conclusiones de su trabajo deberían ser una referencia obligada hoy en día.

La mejor forma de concluir y honrar el trabajo del Prof. González Dorrego es citando literalmente la última conclusión de su tesis:

El estudio clínico, electrofisiológico y neuropatológico de esta gran serie de intoxicaciones por arsénico proporcionó datos inéditos, útiles en el diagnóstico, predicción y tratamiento de las neuropatías arsenicales, pero que puede hacerse extensivo a otras polineuropatías tóxicas.

Agradecimientos

Al Departamento de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura y al Ser-

vicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Badajoz por proporcionarme una copia de la tesis doctoral y darme todas las facilidades para revisar el trabajo. A la generosidad del Dr. Juan de Dios Arrebola García, colaborador del Prof. González Dorrego en aquella época, por prestarme su tesis de licenciatura sobre intoxicación arsenical y darme información fundamental para desarrollar una parte importante de esta revisión histórica. A la Prof.^a Dra. María Ibáñez por ofrecerme su enorme bibliografía sobre la toxicología del arsénico, que usó para su tesis "Revisión histórica de las intoxicaciones arsenicales y su importancia en el desarrollo de la toxicología forense". Al Dr. Ignacio Casado Naranjo, jefe de la Sección de Neurología del Hospital Universitario de Cáceres y socio fundador de la Sociedad Extremeña de Neurología, por sus interesantes sugerencias. Los acertados comentarios del Prof. Dr. Muñoz Sanz, médico y escritor, han sido muy inspiradores y motivadores. El Prof. Dr. Pérez Miranda, Catedrático de Medicina de la Universidad de Extremadura y quien fue jefe del Departamento de Medicina Interna y director de la tesis, tuvo la gentileza de leer el manuscrito final y ofrecerme su visión desde la experiencia temporal.

Conflicto de intereses y fuentes de financiación

Sin conflicto de intereses. El trabajo no ha gozado de fuentes de financiación.

Bibliografía

1. Oremland RS, Stolz JF. The ecology of arsenic. *Science*. 2003;300:939-44.
2. Bjørklund G, Oliinyk P, Lysiuk R, Rahaman S, Antonyak H, Lozynska I, et al. Arsenic intoxication: general aspects and chelating agents. *Arch Toxicol*. 2020;94:1879-97.
3. Abdul KS, Jayasinghe SS, Chandana EP, Jayasumana C, De Silva PM. Arsenic and human health effects: a review. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015;40:828-46.
4. Mathew L, Vale A, Adcock JE. Arsenical peripheral neuropathy. *Pract Neurol*. 2010;10:34-8.
5. Murphy MJ, Lyon LW, Taylor JW. Subacute arsenic neuropathy: clinical and electrophysiological observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44:896-900.
6. Valappil AV, Mammen A. Subacute arsenic neuropathy: clinical and electrophysiological observations. *J Neurosci Rural Pract*. 2019;10:529-32.
7. Donofrio PD, Wilbourn AJ, Albers JW, Rogers L, Salanga V, Greenberg HS. Acute arsenic intoxication presenting as Guillain-Barré-like syndrome. *Muscle Nerve*. 1987;10:114-20.
8. Argos M, Ahsan H, Graziano JH. Arsenic and human health: epidemiologic progress and public health implications. *Rev Environ Health*. 2012;27:191-5.

9. Thakur M, Rachamalla M, Niyogi S, Datusalia AK, Flora SJS. Molecular mechanism of arsenic-induced neurotoxicity including neuronal dysfunctions. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10077.
10. Smith E, Juhasz AL, Weber J, Naidu R. Arsenic uptake and speciation in rice plants grown under greenhouse conditions with arsenic contaminated irrigation water. *Sci Total Environ.* 2008;392:277-83.
11. Ayotte JD, Montgomery DL, Flanagan SM, Robinson KW. Arsenic in groundwater in eastern New England: occurrence, controls, and human health implications. *Environ Sci Technol.* 2003;37:2075-83.
12. Karagas MR, Stukel TA, Tosteson TD. Assessment of cancer risk and environmental levels of arsenic in New Hampshire. *Int J Hyg Environ Health.* 2002;205:85-94.
13. Mukherjee A, Sengupta MK, Hossain MA, Ahamed S, Das B, Nayak B, et al. Arsenic contamination in groundwater: a global perspective with emphasis on the Asian scenario. *J Health Popul Nutr.* 2006;24:142-63.
14. Leal J. El vino de Badajoz contenía arsénico. *El País.* 23 jul 1978 [consultado dic 2022];13. Accesible en: https://elpais.com/diario/1978/07/23/espana/269992819_850215.html
15. González Dorrego FA. Neuropatía arsenical [tesis doctoral]. Badajoz (ES): Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura; 1983.
16. Gorby MS. Arsenic poisoning. *West J Med.* 1988;149:308-15.
17. Richards IS, Bourgeois M. Principles and practice of toxicology in public health. Burlington (MA): Jones and Bartlett Publishers; 2007.
18. Buchanan WD. Toxicity of arsenic compounds. Ámsterdam: Elsevier; 1962.
19. Historia natural de Cayo Plinio Segundo traducida por el licenciado Gerónimo de Huerta [facsimil]. Madrid: Instituto Geológico y Minero; 1982.
20. Lorenzo Velázquez B. Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. 9ª ed. Barcelona: Editorial Científico-Médica; 1963.
21. Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. *Toxicol Sci.* 2011;123:305-32.
22. Falchi L, Verstovsek S, Ravandi-Kashani F, Kantarjian HM. The evolution of arsenic in the treatment of acute promyelocytic leukemia and other myeloid neoplasms: moving toward an effective oral, outpatient therapy. *Cancer.* 2016;122:1160-8.
23. Ros-Vivancos C, González-Hernández M, Navarro-Gracia JF, Sánchez-Payá J, González-Torga A, Portilla-Sogorb J. Evolución del tratamiento de la sífilis a lo largo de la historia. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:485-92.
24. Steverding D. The development of drugs for treatment of sleeping sickness: a historical review. *Parasit Vectors.* 2010;3:15.
25. Chaudhary A, Nayak D, Pandey S, Resmy R, Khurana A, Covid-19 Study Group. Homoeopathic medicine Arsenicum album 30 C for COVID-19 in 2020: a retrospective analysis from mass-level data. *Altern Ther Health Med.* 2022;28:72-9.
26. Sauret Valet J. De la utilización del arsénico en algunas enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol.* 1997;33:196-7.
27. Pinto B, Goyal P, Flora SJS, Gill KD, Singh S. Chronic arsenic poisoning following ayurvedic medication. *J Med Toxicol.* 2014;10:395-8.
28. Jalal MJ, Fernandez SJ, Menon MK. Acute toxic neuropathy mimicking Guillain Barre syndrome. *J Family Med Prim Care.* 2015;4:137-8.
29. Wallis Gómez VG, et al. El riesgo de los medicamentos naturales: un caso de exposición al arsénico. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2022;24:e313-7.
30. Cilliers L, Retief FP. Poisons, poisoning and the drug trade in ancient Rome. *Akroterion.* 2014;45:88-100.
31. Kaufman DB. Poisons and poisoning among the Romans. *Classical Philology.* 1932;27:156-67.
32. Repetto Jiménez M, Repetto Khun G. Toxicología fundamental. [s.l.]: Ediciones Díaz de Santos; 2009.
33. Dash M. Aqua Tofana. En: Wexler P, ed. *Toxicology in the Middle Ages and Renaissance.* Londres: Academic Press; 2017. p. 63-9.
34. Brandón Venozza R. Asesinas de novela. Venenos a la carta. Catherine Deshayes "La Voisin". [s.l.]: Circulo Rojo; 2019.
35. Bertomeu-Sánchez JR. Sense and sensitivity: Mateu Orfila, the Marsh test and the Lafarge affair. En: Bertomeu-Sánchez JR, Nieto-Galan A, eds. *M. Chemistry, medicine, and crime: Mateu J.B. Orfila (1787-1853) and his times.* Sagamore Beach (MA): Science History Publications; 2006. p. 207-42.
36. Paddock FK, Loomis CC Jr, Perkins AK. An inquest on the death of Charles Francis Hall. *N Engl J Med.* 1970;282:784-6.
37. Lugli A, Clemenza M, Corso PE, di Costanzo J, Dirnhofer R, Fiorini E, et al. The medical mystery of Napoleon Bonaparte: an interdisciplinary exposé. *Adv Anat Pathol.* 2011;18:152-8. Erratum en: *Adv Anat Pathol.* 2011;18:254.
38. Galdeano L. El color que enamoró a los artistas y envenenó a sus clientes. *Libertad Digital.* 17 oct 2018 [consultado dic 2022]. Accesible en: <https://www.libertaddigital.com/cultura/arte/2018-08-17/el-color-que-enamoro-a-los-artistas-y-enveneno-a-sus-clientes-1276623429/>.
39. Vourc'h G. Madame Bovary died of arsenic poisoning. *N Engl J Med.* 1985;312:446.
40. Dumaitre P. Ambroise Paré dans la littérature française. *Hist Sci Med.* 1995;29:253-60.
41. Emsley J. The elements of murder: a history of poison [Internet]. Oxford: Oxford Academic; 2005. Arsenic is everywhere; [consultado: 29 dic 2022]. Accesible en: <https://doi.org/10.1093/oso/9780192805997.003.0010>
42. Frank Capra, dir. Arsenic and old lace [película]. [s.l.]: Warner Bros.; 1944.
43. Stacy Title, dir. The last supper [película]. [s.l.]: Columbia Pictures, The Vault, WF/X.; 1995.
44. Reynolds ES. An account of the epidemic outbreak of arsenical poisoning occurring in beer drinkers in the north of England and the midland counties in 1900. *Med Chir Trans.* 1901;84:409-52.
45. Kelynack TN, Kirkby W. Arsenical poisoning in beer drinkers. Londres: Baillière, Tindall and Cox, 1901.

46. Suay-Matallana I, Guillem-Llobat X. Poisoned wine: regulation, chemical analyses, and Spanish-French trade in the 1930s. *Ambix*. 2018;65:99-121.
47. Arsenic poisoning from contaminated wine. *Journal of the American Medical Association*. 1932;99:318.
48. López Gómez JM. Una intoxicación colectiva por arsénico en el Pradolengo de la postguerra (1946). *Boletín de la Institución Fernán González*. 2009;238:35-44.
49. López Saiz I. Intoxicación arsenical colectiva. *El siglo médico: semana médica española, revista técnica y profesional de ciencias médicas*. 1947;4734:29-38.
50. Wilson D. Arsenic content in American wine. *J Environ Health*. 2015;78(3):16-22.
51. United Nations Children's Fund, World Health Organization. Arsenic primer: guidance on the investigation and mitigation of arsenic contamination. Nueva York: UNICEF; 2018.
52. Podgorski J, Berg M. Global threat of arsenic in groundwater. *Science*. 2020;368:845-50.
53. vLex – Información jurídica inteligente [Internet]. [s.l.]: vLex; ©2021. Sentencia del Tribunal Supremo. Resultados de muerte y lesiones como consecuencia de un delito contra la salud pública; [s.d.] [consultado: 29 dic 2022]. Disponible en: <https://vlex.es/vid/resultados-muerte-lesiones-consecuencia-281296>
54. Arrebola García JJ. Intoxicación arsenical alimentaria: análisis clínico-bioquímico de 40 casos [tesis de licenciatura]. Badajoz (ES): Universidad de Extremadura; 1981.
55. Trece intoxicados siguen graves en Badajoz. *El País* [Internet]. 26 jul 1978 [consultado: dic 2022]. Accesible en: https://elpais.com/diario/1978/07/26/sociedad/270252015_850215.html
56. Ley 25/1970, de 2 de diciembre, de Estatuto de la Viña, del Vino y de los Alcoholes. *Boletín Oficial del Estado*. 1970;291:19816-29. Accesible en: <https://www.boe.es/boe/dias/1970/12/05/pdfs/A19816-19829.pdf>
57. Lorenzo S. En septiembre empezará la cuenta atrás de las transferencias de Justicia. *Hoy* [Internet]. 29 jun 2008 [consultado: dic 2022]. Accesible en: <https://www.hoy.es/20080629/regional/septiembre-empezara-cuenta-atras-20080629.html>
58. Envenenamiento por vino manipulado con arsénico en la provincia de Badajoz. *Boletín Oficial de las Cortes Generales*. 21 oct 1981;736-I:1693-4. Accesible en: https://www.congreso.es/public_oficiales/L1/CONG/BOCG/E/E_736-I.PDF
59. Consejería de Sanidad y Consumo. Resolución de 25 de mayo de 1987. *Diario Oficial de Extremadura*. 9 jun 1987;45:781-4. Accesible en: <http://doe.juntaex.es/pdfs/doe/1987/450o/450o.pdf>
60. Heyman A, Pfeiffer JB Jr, Willett RW, Taylor HM. Peripheral neuropathy caused by arsenical intoxication; a study of 41 cases with observations on the effects of BAL (2, 3, dimercapto-propanol). *N Engl J Med*. 1956;254:401-9.
61. Jenkins RB. Inorganic arsenic and the nervous system. *Brain*. 1966;89:479-98.
62. Chhuttani PN, Chawla LS, Sharma TD. Arsenical neuropathy. *Neurology*. 1967;17:269-74.
63. Goldstein NP, McCall JT, Dyck PJ. Metal neuropathy. En: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, eds. *Peripheral neuropathy*. Filadelfia: W. B. Saunders Co.; 1975. p. 1227-62.
64. Donofrio PD, Wilbourn AJ, Albers JW, Rogers L, Salanga V, Greenberg HS. Acute arsenic intoxication presenting as Guillain-Barré-like syndrome. *Muscle Nerve*. 1987;10:114-20.
65. Arnold N, Harriman DG. The incidence of abnormality in control human peripheral nerves studied by single axon dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1970;33:55-61.
66. Le Quesne PM, McLeod JG. Peripheral neuropathy following a single exposure to arsenic. Clinical course in four patients with electrophysiological and histological studies. *J Neurol Sci*. 1977;32:437-51.
67. Murphy MJ, Lyon LW, Taylor JW. Subacute arsenic neuropathy: clinical and electrophysiological observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44:896-900.
68. Feit H, Tindall RS, Glasberg M. Sources of error in the diagnosis of Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve*. 1982;5:111-7.
69. Chhuttani PN, Chopra JS. Arsenic poisoning. En: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 36. Intoxications of the nervous system. Amsterdam: Elsevier North-Holland Biomedical Press; 1979. p. 199-216.
70. Jortner BS. Mechanisms of toxic injury in the peripheral nervous system: neuropathologic considerations. *Toxicol Pathol*. 2000;28:54-69.
71. Grisold W, Carozzi VA. Toxicity in peripheral nerves: an overview. *Toxics*. 2021;9:218.
72. Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J*. 2003;79:391-6.
73. Dwivedi N, Flora SJ. Concomitant exposure to arsenic and organophosphates on tissue oxidative stress in rats. *Food Chem Toxicol*. 2011;49:1152-9.
74. Prakash C, Kumar V. Arsenic-induced mitochondrial oxidative damage is mediated by decreased PGC-1 α expression and its downstream targets in rat brain. *Chem Biol Interact*. 2016;256:228-35.
75. Srivastava P, Yadav RS, Chandravanshi LP, Shukla RK, Dhuriya YK, Chauhan LKS, et al. Unraveling the mechanism of neuroprotection of curcumin in arsenic induced cholinergic dysfunctions in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;279:428-40.
76. Gopalkrishnan A, Rao MV. Amelioration by vitamin A upon arsenic induced metabolic and neurotoxic effects. *J Health Sci*. 2006;52:568-77.
77. Samikkannu T, Chen CH, Yih LH, Wang ASS, Lin SY, Chen TC, Jan KY. Reactive oxygen species are involved in arsenic trioxide inhibition of pyruvate dehydrogenase activity. *Chem Res Toxicol*. 2003;16:409-14.
78. Yadav RS, Chandravanshi LP, Shukla RK, Sankhwar ML, Ansari RW, Shukla PK, et al. Neuroprotective efficacy of curcumin in arsenic induced cholinergic dysfunctions in rats. *Neurotoxicology*. 2011;32:760-8.
79. Vahidnia A, Romijn F, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic-induced neurotoxicity in relation to toxicokinetics: effects on sciatic nerve proteins. *Chem Biol Interact*. 2008;176:188-95.