

126  
24j



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

"LETALIDAD AGUDA Y RESIDUOS DE PLATA  
EN RATAS CON QUEMADURAS DE SEGUNDO  
GRADO TRATADAS CON PLATA ABSORBIDA EN  
CAOLINA".

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

José S. Lozano Perea

Asesores:

M.V.Z. Héctor Sumano López

M.V.Z. Luis Ocampo Camberos

MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1990.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## C O N T E N I D O

|                              | PAG. |
|------------------------------|------|
| RESUMEN . . . . .            | 1    |
| INTRODUCCION . . . . .       | 3    |
| MATERIAL Y METODOS . . . . . | 9    |
| RESULTADOS . . . . .         | 12   |
| DISCUSION . . . . .          | 19   |
| LITERATURA CITADA . . . . .  | 22   |

RESUMEN:

Lozano Perea José S. LETALIDAD AGUDA Y RESIDUOS DE PLATA - EN RATAS CON QUEMADURAS DE SEGUNDO GRADO TRATADAS CON PLATA ABSORBIDA EN CAOLINA. (Bajo la dirección del MVZ Héctor Sumano López y del MVZ Luis Ocampo Camberos).

Con el objeto de evaluar la toxicidad del producto denominado Argostop\* (plata absorbida en caolina al 5%), se realizó un estudio comparativo con el Silvadene\*\* (sulfadiazina de plata micronizada al 1%), medicamento aprobado por la Food and Drug Administration de los E.U.A., determinándose los niveles de absorción de la plata para ambos productos en riñones, hígado, cerebro y músculo de ratas previamente quemadas y tratadas con estos fármacos. Se utilizaron 60 ratas macho, cepa Wistar, divididas en 3 grupos de 20 animales cada uno, a los que se les practicó una quemadura de profundidad y superficie constantes. Al primer grupo se le trató con plata absorbida en caolina al 5%, al segundo con sulfadiazina de plata micronizada al 1% y el tercero se utilizó como grupo testigo sin tratamiento. Se dieron 2 aplicaciones diarias durante 20 días. Al término-

---

\* Laboratorios Biochemie de México, S.A. de C.V.

\*\* Dupont Farmacéuticos de México, S.A. de C.V.

del tratamiento se colectaron las muestras ya señaladas -- cuantificándose el grado de absorción de la plata mediante el método de espectrofotometría de absorción atómica, encontrándose, por lo general, cantidades mas bajas de residuos de plata en los órganos provenientes de ratas tratadas con Argostop en comparación con las de Silvadene. Por otra parte, para la prueba de dosis respuesta letal oral aguda, se utilizó un lote de 60 ratas macho, cepa Wistar, divididas en 6 grupos de 10 animales cada uno. Administráronse dosis de cantidades crecientes o decrecientes de Argostop según el caso, sin haberse detectado ningún efecto indeseable hasta la dosis de 800 mg/Kg, por lo que se sugiere una baja toxicidad del producto en cuestión.

INTRODUCCION:

De los cicatrizantes antisépticos, los preparados que se utilizan selectivamente para el tratamiento de las quemaduras contienen una base de plata, siendo éstos los que se usan habitualmente en México para las quemaduras de segundo grado (17). El único preparado de plata aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de Norteamérica (F.D.A.) que se encuentra en nuestro país, es el compuesto conocido como Silvadene\*. Este fármaco está preparado con la siguiente fórmula:

cada 100 g contienen:

sulfadiazina de plata micronizada.....1.000 g  
excipiente c.b.p. ....100 g

Otro compuesto de los más comunmente utilizados en la práctica médica para el tratamiento de quemaduras de segundo grado, es el medicamento conocido como Argostop\*\*, el cual tiene la siguiente composición:

---

\* Physician Desk Reference.

\*\* Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.

caolina (con 5% de plata) .....85.0 g  
peróxido de benzoilo.....1.5 g  
caolina.....8.5 g  
clorhidrato de lidocaína.....5.0 g  
propelente (Freón).

Este último producto, que aún no está aprobado por la F.D.A., es el que con mayor frecuencia se utiliza a nivel clínico en los hospitales del país\*.

La filosofía que respalda el uso de éstos preparados para el tratamiento de las quemaduras se basa en la capacidad anti--bacteriana de la plata (2,5,6,8,15,16,17), ya sea que se use incluida en la sulfonamida (véase figura 1), o absorbida en la caolina al 5%, lo que permite la reepitelialización y regeneración de estructuras (6;8;15,16).

Las quemaduras se clasifican clínicamente en tres grados. El primero incluye únicamente a la epidermis, con un daño mínimo a otros tejidos y se caracteriza por la presencia de eritema, edema moderado, dolor marcado que tiende a desaparecer en dos o tres días, cicatrizando por completo en 10 días (9, 14). Las quemaduras de segundo grado incluyen toda la epider

---

\* Comunicación personal del Dr. Carlos Zetina, Gerente General Laboratorios Biochemie de México S.A. de C.V.

mis y profundidades variables de la dermis, pero sin afectar la capa germinal. Se presenta una ampolla con edema marcado, es extremadamente dolorosa, hay un proceso exudativo con enrojecimiento del área. El tejido necrosado facilita la proliferación bacteriana y el proceso de cicatrización incluye además de regeneración, reparación, por lo que queda una cicatriz aparente, dependiendo de la severidad de la quemadura y de si hubo o no infección (9,14). Las quemaduras de tercer grado destruyen el epitelio germinal y las placas necrosadas no generan una ampolla excepto en las orillas de la quemadura. La falta de irrigación debida a que los vasos sanguíneos se destruyeron y la anaerobiosis del tejido quemado, provocan la proliferación de infecciones anaerobias (2,9).

Sin embargo, se reconoce que la plata utilizada como cicatrizante y antiséptico en el tratamiento de las quemaduras, puede resultar tóxica (2,4,6,7,12,13,15,16) y dar lugar a la entidad patológica conocida como argiria (9,14), así como también a la presentación de metahemoglobinemia (3), reducción en la proliferación de fibroblastos y deterioro progresivo de organelos citoplásmicos y del núcleo (11). No obstante, el informe técnico del compuesto denominado Silvadene y su aprobación por la F.D.A., recomiendan su uso\*.

---

\* Silvadene crema, monografía del producto, Dupont Farmacéuticos de México S.A. de C.V. (1989).



El Silvadene es una crema hidrosoluble, que contiene 1% de sulfadiazina de plata en forma micronizada indicado como coadyuvante para la prevención y el tratamiento de la sepsis de lesiones en pacientes con quemaduras de segundo y tercer grados.

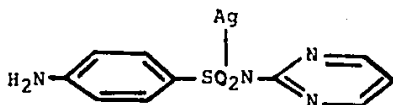


Figura 1. Fórmula estructural de la sulfadiazina de plata-base del producto denominado Silvadene.

En México, no se han llevado a cabo estudios que determinen la absorción de la plata contenida en el preparado de caolina (Argostop)\*, que por cierto contiene una mayor cantidad de plata que la sulfadiazina de plata, (1% vs 5%), - aunque existen evidencias de que la plata mezclada de esta manera sí es absorbida al organismo produciéndose argiria (1). Cabe señalar que el mecanismo de acción de la plata - absorbida en caolina, puede diferir al de otros preparados de plata, de la misma manera que el yodo, por ejemplo, funciona diferente cuando se le mezcla con polivinil pirrolidona, absorbiéndose menos de esta última forma (16). En teoría, es posible que la plata se libere de manera lenta-

---

\* Laboratorios Biochemie de México S.A. de C.V.

y sostenida cuando se encuentra absorbida en caolina, sin embargo, ésto solo es una especulación (16)

El argirismo se caracteriza por una decoloración azul ne-gruzca en la piel, mucosas, órganos internos como los ojos los cuales son muy propensos a la pigmentación y su color puede variar desde un gris azulado pálido hasta negro pardusco (6), riñones, hígado, bazo y ganglios linfáticos entre otras áreas (9). El matiz varía del gris al semejante a una acentuada cianosis. Una parte del pigmento es sulfuro argénico y otra parte es plata metálica, que se forma por reducción del metal en los tejidos. La reducción es activada por la luz, de modo que las porciones de piel no cubiertas son las más pigmentadas (6). La lesión tiene caracter permanente y se presenta con mayor frecuencia en la especie humana (14). La argiria se diagnostica fácilmente y se diferencia de los otros tipos de pigmentación por examen microscópico de porciones de piel con iluminación directa y en campo obscuro (6). El pigmento formado no puede removerse o retirarse con mercaptopropanol (12,15).

El Silvadene ha sido aprobado para el tratamiento de quemaduras en seres humanos por la F.D.A., dado que la crema al 1%, a dosis de 5-15 g/Kg/día, solo alcanza concentraciones promedio de 0.02 mg/g de tejido, y concentraciones máximas

en el riñón de 0.25 mg/g de tejido o menos (7), mismas que se consideran como permisibles. Con el Argostop, no se ha realizado un estudio similar en el que se demuestre si --- existe o no absorción a partir de los sitios de aplicación. No obstante, se propone que la liberación lenta de plata a partir de la caolina no permite su absorción dado que se forman complejos de proteínato de plata con las proteínas que se encuentran en el sitio de la lesión (6,8,16).

Con el fin de evaluar la toxicidad del producto a base de plata más utilizado en México (Argostop), se consideró de relevancia llevar a cabo pruebas de dosis respuesta letal oral aguda en ratas expuestas a este compuesto. Asimismo, evaluar la presencia de residuos de plata en riñón, hígado músculo y cerebro de ratas tratadas durante 20 días con el mismo fármaco.

MATERIAL Y METODOS:

El presente trabajo se divide en 2 fases. La primera está enfocada a la detección de residuos de plata en órganos internos, la segunda tiene como finalidad determinar la letalidad aguda en ratas de la plata absorbida en caolina. Para la primera parte se utilizaron 60 ratas macho, cepa Wistar de 250 g de peso aproximadamente y de 3 meses de edad que se lotificaron al azar de la siguiente forma:

Grupo A: 20 animales que fueron tratados con 2 aplicaciones diarias de plata absorbida en caolina (Argostop)\* en aerosol, cubriendo el área quemada por completo durante 20 días.

Grupo B: 20 animales que fueron tratados con 2 aplicaciones diarias de sulfadiazina de plata (Silvadene)\*\* cubriendo el área quemada por completo durante 20 días.

Grupo C: 20 animales que no recibieron ningún tratamiento y que fungieron como grupo testigo.

A todos los animales se les quemó un área determinada de -

---

\* Biochemie de México, Registro No. 65593SSA.

\*\* Dupont Farmacéuticos de México, Reg. No. 0069M80SSA.

piel en la región dorsal de acuerdo con el método de Walker y Masson (18), abarcando un total de aproximadamente 5% de la superficie corporal de acuerdo con la siguiente fórmula:  $A = KW^{2/3}$  donde:

A = área de superficie en  $cm^2$

W  $\hat{=}$  peso corporal en g

K = 10

Todas las quemaduras fueron realizadas mediante previa anestesia general de las ratas con pentobarbital sódico (30 mg/Kg) usando la vía intraperitoneal.

Al cabo de 20 días se procedió a sacrificar los 60 animales recolectándose riñón, hígado, músculo y cerebro de cada uno de ellos, para luego ser enviados al laboratorio de histopatología, en donde se les sometió a la prueba de espectrofotometría, siguiendo el método de la dithizona, el cual tiene una sensibilidad para la detección de plata de 3 ppm (4) y que se describe a continuación:

Reactivos: dithizona al 0.001% en tetracloruro de carbono

ácido sulfúrico 0.1 N

ácido sulfúrico 9.0 N

ácido clorhídrico. (36%).

**Procedimiento:**

Se toman 25 ml de ácido clorhídrico con 10 mg de plata mezclada con 2 ml de ácido sulfúrico, a ésto se le agregan 5-ml de dithizona y se agita durante 1 minuto, se deja sedimentar y se lee en el fotocolorímetro comparándose con una solución pura de dithizona a 620 nm.

Posteriormente se comparan las medias de los niveles de resíduos de plata obtenidos en ambos grupos (A y B) y el grupo testigo (C) no tratado, mediante pruebas t de Student - para muestras no pareadas.

Por lo que respecta a la segunda parte del trabajo, para - las pruebas de dosis respuesta letal oral aguda, se utilizó un lote de 60 ratas macho, cepa Wistar divididas en 6 - grupos de 10 animales cada uno, administrándoseles cantidades crecientes o decrecientes, según el caso, de Argostop, hasta obtener una curva en papel semilogarítmico y logarítmo probabilidad, con un mínimo de 6 puntos en la curva, de acuerdo con lo descrito por Litchfield y Wilcoxon (10).

**RESULTADOS:**

Como puede observarse en el Cuadro No. 1, los valores de residuos de plata obtenidos para el Argostop fueron bastante bajos, en relación con los niveles que se consideran -- permisibles, con un valor máximo de 10 ppm en el riñón y -- de 8 ppm en el hígado, resultados que se encuentran incluso por debajo del promedio obtenido por la sulfadiazina de plata al 1% en otros estudios (7). En músculo y cerebro no se detectaron residuos de plata para ninguna de las mues-- tras enviadas al laboratorio.

En el Cuadro No. 2, se presentan los datos referentes a -- los resultados obtenidos con el Silvadene, que si bien son altos, comparados con los obtenidos en el Argostop, se man-- tienen por debajo de los niveles máximos permisibles. Aquí encontramos 106 ppm en el riñón y 12 ppm en el hígado como los valores más elevados. Igualmente no se reportó ningún -- resultado positivo en el caso de músculo y cerebro.

En el Cuadro No. 3, que corresponde al Grupo C, que no fué tratado con ningún medicamento, se confirma la ausencia de residuos de plata en un lote homogéneo de animales dividi-- do al azar al inicio del experimento.

Con respecto a las pruebas de dosis respuesta letal oral - aguda para el Argostop, en el Cuadro No. 4 se agrupan los datos referentes a esta prueba. En dicho cuadro se observa un efecto indeseable al utilizar la dosis de 800 mg/Kg. Mediante un posterior análisis estadístico se graficaron estos resultados obteniéndose una regresión de 2° grado (ver histograma logarítmico anexo).



Cuadro 1. Cantidades de residuos de plata en tejidos y órganos de ratas con quemaduras de segundo grado tratadas 20 días con plata absorbida en caolina al 5% (Argostop) ppm.

| RATA      | RIÑON | HIGADO | MUSCULO | CEREBRO |
|-----------|-------|--------|---------|---------|
| 1         | -     | -      | -       | -       |
| 2         | 2     | 2      | -       | -       |
| 3         | 4     | 2      | -       | -       |
| 4         | 3     | -      | -       | -       |
| 5         | 5     | 3      | -       | -       |
| 6         | -     | -      | -       | -       |
| 7         | -     | 2      | -       | -       |
| 8         | 3     | 6      | -       | -       |
| 9         | 10    | 4      | -       | -       |
| 10        | 3     | 4      | -       | -       |
| 11        | 5     | 8      | -       | -       |
| 12        | 2     | 2      | -       | -       |
| 13        | -     | 2      | -       | -       |
| 14        | 4     | 7      | -       | -       |
| 15        | 5     | 3      | -       | -       |
| 16        | -     | -      | -       | -       |
| 17        | 2     | 6      | -       | -       |
| 18        | 4     | 5      | -       | -       |
| 19        | 3     | 7      | -       | -       |
| 20        | -     | 3      | -       | -       |
| $\bar{X}$ | 2.75  | 3.3    | 0       | 0       |
| SD        | 2.51  | 2.515  | 0       | 0       |

Cuadro 2. Cantidades de residuos de plata en tejidos y órganos de ratas con quemaduras de segundo grado tratadas 20 días con sulfadiazina de plata al 1% (Silvadene) ppm.

| RATA      | RIÑÓN  | HIGADO | MUSCULO | CEREBRO |
|-----------|--------|--------|---------|---------|
| 1         | 29     | -      | -       | -       |
| 2         | 35     | -      | -       | -       |
| 3         | 106    | 10     | -       | -       |
| 4         | 20     | 7      | -       | -       |
| 5         | 36     | -      | -       | -       |
| 6         | 42     | 12     | -       | -       |
| 7         | -      | -      | -       | -       |
| 8         | -      | -      | -       | -       |
| 9         | -      | -      | -       | -       |
| 10        | 18     | -      | -       | -       |
| 11        | 72     | -      | -       | -       |
| 12        | 25     | -      | -       | -       |
| 13        | 67     | 12     | -       | -       |
| 14        | -      | -      | -       | -       |
| 15        | -      | -      | -       | -       |
| 16        | 2      | -      | -       | -       |
| 17        | 10     | 2      | -       | -       |
| 18        | 27     | 2      | -       | -       |
| 19        | 48     | 12     | -       | -       |
| 20        | -      | -      | -       | -       |
| $\bar{X}$ | 26.85  | 2.85   | 0       | 0       |
| SD        | 29.112 | 4.738  | 0       | 0       |

Cuadro 3. Cantidades de residuos de plata en tejidos y órganos de ratas con quemaduras de segundo grado que no recibieron ningún tratamiento (Grupo C) ppm.

| RATA      | RIÑON | HIGADO | MUSCULO | CEREBRO |
|-----------|-------|--------|---------|---------|
| 1         | -     | -      | -       | -       |
| 2         | -     | -      | -       | -       |
| 3         | -     | -      | -       | -       |
| 4         | -     | -      | -       | -       |
| 5         | -     | -      | -       | -       |
| 6         | -     | -      | -       | -       |
| 7         | -     | -      | -       | -       |
| 8         | -     | -      | -       | -       |
| 9         | -     | -      | -       | -       |
| 10        | -     | -      | -       | -       |
| 11        | -     | -      | -       | -       |
| 12        | -     | -      | -       | -       |
| 13        | -     | -      | -       | -       |
| 14        | -     | -      | -       | -       |
| 15        | -     | -      | -       | -       |
| 16        | -     | -      | -       | -       |
| 17        | -     | -      | -       | -       |
| 18        | -     | -      | -       | -       |
| 19        | -     | -      | -       | -       |
| 20        | -     | -      | -       | -       |
| $\bar{x}$ | 0     | 0      | 0       | 0       |
| SD        | 0     | 0      | 0       | 0       |

Cuadro 4. Toxicidad aguda del Argostop en ratas macho utilizando la vía oral.

| No. de ratas | Peso $\bar{X}$ en g | % Vivos | % Muertos | Dosis mg/Kg |
|--------------|---------------------|---------|-----------|-------------|
| 10           | 220                 | 100     | 0         | 300         |
| 10           | 210                 | 100     | 0         | 400         |
| 10           | 200                 | 100     | 0         | 500         |
| 10           | 210                 | 100     | 0         | 600         |
| 10           | 220                 | 100     | 0         | 700         |
| 10           | 230                 | 90      | 10        | 800         |

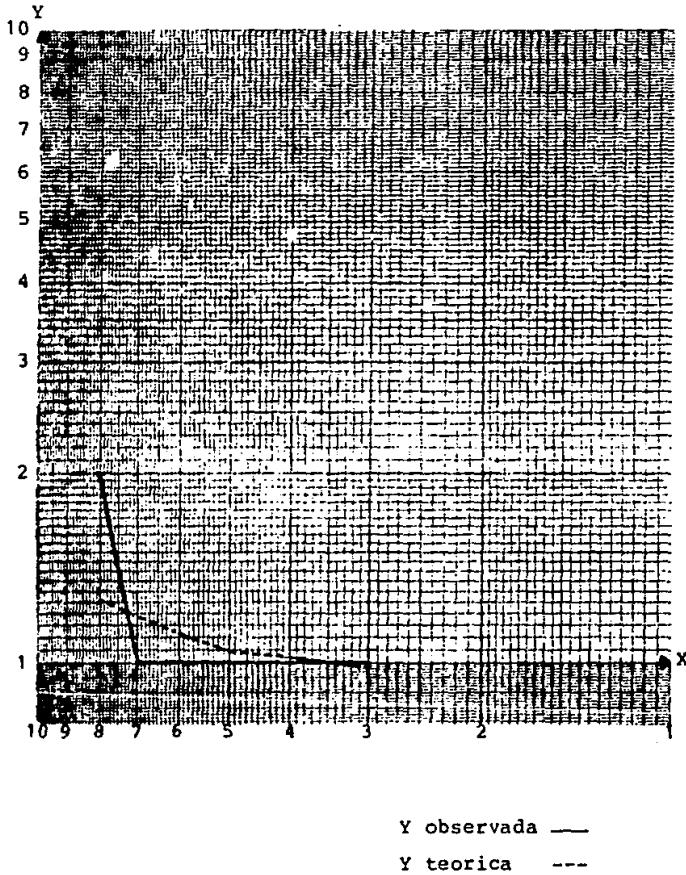


Figura 2. Gráfica de la prueba de dosis respuesta letal oral aguda para el Argostop.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION:

De acuerdo con los resultados obtenidos en éste trabajo, - se puede afirmar que la plata contenida en el producto denominado Argostop, no se absorbe del sitio de la lesión al aplicarse en forma tópica en cantidades suficientes como - para producir un estado de argirosis en el individuo. Esto puede deberse, principalmente, a que el producto utiliza - como vehículo la caolina en su fórmula, la cual aparente- - mente tiene como función la liberación más lenta de la pla - ta (6,8,16). Con ésto, es posible que se formen complejos de proteinato de plata utilizando como sustrato a las pro - teínas que se encuentran en el sitio de la lesión (6,8,16). Por otro lado, los resultados obtenidos con el Silvadene, - pudieron haberse visto modificados, de manera creciente, - por la circunstancia de que, en razón a problemas de espa - cio, las ratas no pudieron ser confinadas individualmente, lo que dió como resultado que éstas se lamieran unas con - otras, situación que se vió facilitada por la presentación del producto (crema untable) a diferencia del Argostop que se presenta en aerosol en un producto que se endurece. Sin embargo, los niveles detectados no distan mucho de los en - contrados por Grabowsky y Haney (7), quienes mencionan ni - veles promedio de 20 ppm y máximas de 250 ppm en rinón. En

este sentido, aún el Silvadene resulta inocuo de acuerdo con los estándares de la Food and Drug Administration de los E.U.A.

Al hacer el análisis comparativo de las medias obtenidas en ambos productos mediante pruebas "t" de Student, se encontraron diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) en las muestras de riñón. No así en los datos obtenidos en las muestras de hígado, en los que no se encontraron diferencias significativas para ninguno de los 2 niveles de significancia (0.01 y 0.05).

En las pruebas de dosis respuesta letal oral aguda, se obtuvieron resultados que sugieren, de igual manera, una baja toxicidad del Argostop, ya que la dosis de 800 mg/Kg, es muy alta comparada con la dosis ordinaria y con la dosis a la que puede ser expuesto un individuo de manera accidental.

En lo referente a la eficacia del producto, (aunque no es motivo de éste trabajo), en base a observaciones directas de la cicatrización y el grado de infección de las heridas, se puede resumir como buena la respuesta en la mayoría de los animales tratados, incluso comparativamente mejor a la obtenida con el Silvadene.

Tradicionalmente, las pruebas de seguridad a las que se so meten los fármacos en la F.D.A., son muy rigurosas. Sin em bargo, en éste caso en particular, se ha aprobado el uso - del Silvadene mientras que se encuentra detenida la apro-- bación del Argostop\*. Es posible que en esta situación en-- tren en juego considerandos diferentes a los farmacológi-- cos.

En conclusión, de acuerdo con el objetivo principal del -- presente trabajo, podemos afirmar que la utilización del - Argostop en el tratamiento de quemaduras de segundo grado-- no representa peligro para los pacientes tratados.

---

\* Comunicación personal del Dr. Carlos Zetina, Gerente Ge- neral Laboratorios Biochemie de México, S.A. de C.V.



LITERATURA CITADA:

1. Baeza, J.F.; Acción farmacológica, antiséptica y querato---plástica de plata micropulverizada en aplicaciones tópicas. Tesis Facultad de Medicina Veterinaria y Zootécnia U.N.A.M. 1970.
2. Block, S.S.; Desinfection, sterilization and preservation.- Third edition, Lea-Fabiger, 385-386, 1983.
3. Cushing, A.H., Smith, S.; Methemoglobinemia with silver ni-  
trate therapy of a burn. Pediatrics 74, 613, 1969.
4. Davies, D.M.; Textbook of adverse drug reactions. third edi-  
tion. Oxford University Press, (479), 1985.
5. Escalante, L.B.; Evaluación farmacológica de una prepara---  
ción antiséptica a base de plata metálica. Tesis Facultad -  
de Medicina Veterinaria y Zootécnia. U.N.A.M. 1984.
6. Goodman, L.S., Gilman, A.; Bases farmacológicas de la tera-  
péutica. Quinta edición. Interamericana. 1978.
7. Grabowsky, B.F., Haney, W.G.; Characterization of silver de-  
posits in tissue resulting from dermal applications of a --  
silver containing pharmaceutical. J. Pharm. Sci., 62, 1488-  
1490, 1972.
8. Jones, L.M., Booth, N.H., Mc Donald, L.E.; Veterinary phar-  
macology and therapeutics. Fourth edition. The Iowa State -  
University Press. (885), 1977.
9. Jubb, K.J.F., Kennedy, P.C.; Pathology of domestics animals.

- Third edition. Academic Press, New York, 1985.
10. Litchfield, J.T., Wilcoxon, F.A.: Simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. - 96, 99-102, 1948.
  11. Mc Cauley, R.L., Linares, H.A., Pelligrini, V., Herndon, D. N., Robson, M.C., Heggors, J.P.: In vitro toxicity of topical antimicrobial agents to human fibroblasts. J. Surg. Res. 46, (3), 267-274, 1989.
  12. Pariser, R.J.: Generalized argyria: clinicopathology features and histochemical studies. Arch. Dermatol., 114, 373-377, 1978.
  13. Rauber, A., Bruner, B.: Ingestion of concentrated silver nitrate: a report of two cases. Vet Hum Toxicol, 29 (4), 321-322, 1987.
  14. Smith, H.A., Jones, T.C.: Patología veterinaria. Primera edición. UTEHA, 1985.
  15. Sollman, T.: A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology. 8th edition. Philadelphia-Saunders, 1292-1296. 1957.
  16. Sumano, L.H., Ocampo, C.L.: Farmacología Veterinaria. Primera edición. McGraw-Hill, 1987.
  17. Villaseñor, A.R., Calderon, J.R.: El manejo integral del paciente quemado. Dir. de publicaciones del I.P.N. 1983.
  18. Walker, H.L., Masson, A.R.: A standar animal burn. J. Trauma. 8, 1049-1051, 1968.